

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ASSOZIATIONSUNTERSUCHUNG ZUR BEDEUTUNG
EINES FUNKTIONELLEN POLYMORPHISMUS IN DER PROMOTORREGION
DES DOPAMIN-2-REZEPTOR-GENS FÜR SPEZIFISCHE ASPEKTE
DER ALKOHOLABHÄNGIGKEIT**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Margarete Czaplinski

2012

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ASSOZIATIONSUNTERSUCHUNG ZUR BEDEUTUNG
EINES FUNKTIONELLEN POLYMORPHISMUS IN DER PROMOTORREGION
DES DOPAMIN-2-REZEPTOR-GENS FÜR SPEZIFISCHE ASPEKTE
DER ALKOHLABHÄNGIGKEIT**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Margarete Czaplinski

2012

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Norbert Wodarz
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ulrich Bogdahn
Tag der mündlichen Prüfung:	16.07.2012

Inhaltsverzeichnis

A	EINLEITUNG.....	1
1	Alkoholabhängigkeit.....	1
1.1	Definition und Kriterien der Alkoholabhängigkeit.....	1
1.2	Alkoholkonsum unter medizinhistorischer Perspektive.....	2
2	Geschlechtsspezifische Aspekte der Alkohol-Abhängigkeit	
3	Genetische Aspekte der Alkoholabhängigkeit.....	3
3.1	Dopaminrezeptoren	4
3.2	Der Dopamin D2-Rezeptor	5
3.3	Zum Zusammenhang von -141C-Ins/Del-Polymorphismus des DRD2-Gens und Alkoholabhängigkeit.....	6
4	Typologische Aspekte der / Subtypen der Alkoholabhängigkeit (nach Cloninger)	
5	Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung	10
B	PROBANDEN UND METHODEN.....	12
1	Probanden	12
2	Messinstrumente	12
2.1	DIA-X.....	12
2.2	SKID-II.....	14
2.3	TCI	14
2.4	NEO-FFI	16
2.5	WURS	17
2.6	LCRR.....	18
2.7	KAZ-35	19
2.8	BFPE	20
2.9	MWT.....	22
2.10	Patientenbogen	22
2.11	Beurteilerbogen	23
3	DNA-Analyse	24
4	Statistische Methoden	25
C	ERGEBNISSE	27
1	Geschlechtsunterschiede.....	27
1.1	Patienten- und Beurteilerbogen	27
1.1.1	Allgemeine Auswertung	27
1.1.2	Anzahl der erfüllten diagnostischen Kriterien der Alkoholabhängigkeit.....	27
1.1.3	Vorliegen diagnostischer Kriterien der Alkoholabhängigkeit.....	27
1.1.4	Entwicklung der Alkoholabhängigkeit.....	28
1.1.5	Positive Familienanamnese bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit	29
1.1.6	Diagnose „Chronisch mehrfach beeinträchtigte Alkoholabhängige“ (CMA):	29
1.1.6.1	Kriterium 1: Konsumerfahrung	29
1.1.6.2	Kriterium 2: Behandlungserfahrung	29
1.1.6.3	Kriterium 3: Körperliche Erkrankungen	30
1.1.6.4	Kriterium 4: Soziale/ Rechtliche Situation	30
1.1.7	Rauchen	31
1.1.8	Aggressives Verhalten	31
1.1.9	Der <i>Münchener Alcoholismustest</i> (MALT).....	32
1.2	Testverfahren	32
1.2.1	SKID II	32
1.2.2	TCI	33

Inhalt

1.2.2.1	Dimensionen des Temperaments	33
1.2.2.2	Dimensionen des Charakters.....	34
1.2.3	NEO-FFI	34
1.2.4	LCRR.....	35
1.2.5	WURS	35
1.2.6	KAZ-35	35
1.2.7	BFPE	36
1.2.8	MWT-B	36
2	Genetik	36
2.1	Genotypverteilung.....	36
2.2	Allelverteilung	36
2.2.1	Trinkmenge in Gramm Ethanol pro Tag und Rekordmenge in den letzten 30 Tagen ..	37
2.3	Testverfahren:	37
2.3.1	NEO-FFI	37
2.3.2	SKID-II.....	38
2.3.3	BFPE	38
2.3.4	WURS	38
3	Cloninger	38
3.1	Diagnostische Kriterien für eine Alkoholabhängigkeit.....	38
3.1.1	Patientenbogen	38
3.2	Testverfahren:	40
3.2.1	KAZ-35	40
3.2.2	WURS	40
3.2.3	SKID-II.....	40
3.2.4	Genetik
D	DISKUSSION	42
1	Geschlecht.....	42
1.1	Verteilung männlicher und weiblicher Probanden	42
1.2	Patienten- und Beurteilerbogen	42
1.3	Geschlechtsspezifische Aspekte in der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit.....	43
1.4	Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Trinkmenge	45
1.5	Familienanamnese	46
1.6	Geschlechtsspezifische Unterschiede im sozialen Umfeld.....	47
1.7	Testverfahren	47
1.7.1	SKIDII	47
1.7.2	Temperament und Charakter TCI	49
1.7.3	NEO-FFI	50
1.7.4	KAZ-35	51
1.7.5	BFPE	52
2	Genetik	53
2.1	Allelverteilung	53
2.2	Trinkmenge.....	54
2.3	Testverfahren	55
2.3.1	NEO-FFI	55
2.3.2	SKID-II	56
2.3.3	BFPE	56
3	Cloninger	56
3.1	Diagnostische Kriterien für Alkoholabhängigkeit	56
3.2	Testverfahren	57
3.2.1	SKID-II.....	57
3.2.2	KAZ-35	58

Inhalt

3.2.3	WURS	58
4	Zusammenfassung	58
E	LITERATUR	60
F	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	68

Danksagung
Curriculum Vitae

A EINLEITUNG

1 Alkoholabhängigkeit

1.1 Definition und Kriterien der Alkoholabhängigkeit

Die Alkoholabhängigkeit gehört zu den häufigsten, folgeschwersten und kostenintensivsten Erkrankungen in den westlichen Industrieländern. Sie ist in psychischer Hinsicht als unwiderstehliches Verlangen nach Alkohol und in körperlicher Hinsicht als mit Toleranzsteigerung und Entzugerscheinungen einhergehende Abhängigkeit von der psychotropen Substanz Ethanol definiert.

Das ICD-10 klassifiziert die Alkoholabhängigkeit in der Kategorie F10 „Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol“. Alkoholabhängigkeit liegt diesem Konzept zufolge vor, wenn mindestens drei der sechs im Folgenden aufgeführten Kriterien im Laufe eines Jahres nachweisbar sind (Bach 2000):

1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren.
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums.
4. Nachweis einer Toleranz
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Alkoholkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um den Alkohol zu konsumieren oder sich von den Folgen des Konsums zu erholen.
6. Anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen wie z.B. Leberschädigung durch exzessives Trinken.

Die Codierungen im amerikanischen System DSM IV sind 303.90 für Alkoholabhängigkeit und 305.00 für Alkoholmissbrauch. Hier sind die folgenden sieben Faktoren relevant:

1. Toleranzentwicklung
2. Entzugssymptome
3. Alkohol wird häufig in großen Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.
4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren
5. Viel Zeit für Aktivitäten, um Alkohol zu beschaffen, zu sich zu nehmen oder sich von den Wirkungen zu erholen

6. Wichtige, soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Alkoholmissbrauchs eingeschränkt oder aufgegeben.
7. Fortgesetzter Missbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Alkoholmissbrauch verursacht oder verstärkt wurde.

Nach Angaben der *Deutschen Stelle für Suchtfragen* (DHS) im Jahr 2007 betrug der Alkoholverbrauch je Einwohner in der Bundesrepublik Deutschland 9,9 Liter reinen Alkohols. 1,7 Millionen Menschen in Deutschland sind alkoholabhängig. Die durch alkoholassoziierte Erkrankungen bedingten volkswirtschaftlichen Kosten wurden auf 20,2 Milliarden Euro geschätzt.

Die Alkoholabhängigkeit führt zu einem breiten Spektrum von Organerkrankungen. Allerdings gibt es bezüglich der betroffenen Organe und des Ausmaßes der Folgeschäden starke individuelle Unterschiede, die sowohl durch genetische als auch durch umweltbedingte Faktoren beeinflusst sind.

1.2 Alkoholkonsum unter medizinhistorischer Perspektive

Bereits in den antiken Hochkulturen war Alkohol, besonders in Form von Wein bekannt und verehrt. Die Erfindung der Destillation war nicht nur ein Meilenstein in der Technik und Pharmaziegeschichte, sondern zugleich der Ursprung des Alkoholismus. Bereits 1532 hatte der protestantische Reformationsprediger Sebastian Franck von der zweifachen Wirkungsweise des Alkohols als Arznei und als Gift gesprochen. Bis weit ins 19. Jahrhundert, vor allem in Verbindung mit dem um 1800 von John Brown verbreitete Heilsystem, galt Alkohol als therapeutisches Stärkungs- und Anregungsmittel bei „asthenischen Krankheiten“ sowie als wertvolles Erregungsmittel gegen Schwächezustände (Stubenvoll 1909). Auch von anerkannten Ärzten wie z.B. Sanatoriumsgründer und Lungenarzt Hermann Brehmer und seinem Schüler Peter Dettweiler hatte der Nährwert des Alkohols und sein Gebrauch als „Volksnahrung“ einen hohen Stellenwert (Schott 2001).

Erst 1968 wurde die Alkoholabhängigkeit von dem Bundessozialgericht als eigene Krankheitseinheit anerkannt. Die Einbettung des Alkohols in das kulturelle Leben der

Deutschen scheint das größte Problem bei der Bewältigung der modernen Alkoholabhängigkeit zu sein. Ein Grund dafür ist sicherlich in der Kultur- und Wissenschaftsgeschichte verankert, da der Alkohol früher gleichsam als reinste Wunderdroge und Lebensmittel verehrt wurde. In diesem Sinne verweist Schott (2001) auf einen "offenbar [...] im kulturellen Gedächtnis verankerte[n] Glaube[n] oder Aberglaube[n], der bis heute trotz aller gesundheits- und sozialpolitischen Aufklärungskampagnen dem Alkoholismus insgeheim immer noch eine gewisse ideologische Stütze bietet".

2 Geschlechtsspezifische Aspekte der Alkoholabhängigkeit

Aus der einschlägigen Literatur geht hervor, dass essentielle geschlechtsspezifische Faktoren für den Verlauf der Alkoholkrankheit existieren. So zeigt eine aktuelle Arbeit von Arnau (2010), dass alkoholranke Frauen tendenziell eine erhöhte Motivation zur Veränderung zeigen und offensichtlich über psychologische Mechanismen verfügen, die zu einer erhöhten Frequenz an Abstinenzraten und einer im Vergleich zu Männern niedrigeren Sterblichkeit beitragen. Eine detailliertere Erforschung solch emotionaler Faktoren wie Angst, Schuldgefühle und Depression könnte demnach helfen, ein vollständigeres Bild über die ursächlichen Mechanismen dieser Erkrankung zu erlangen.

Eine andere Studie von Cotto et al. (2010) zeigte in einer nationalen Stichprobe von Jugendlichen und jungen Erwachsenen ebenfalls, dass neben dem Alter und der spezifischen Substanz insbesondere das Geschlecht eine entscheidende Rolle spielt und die Unterschiede in den zu beobachtenden Mustern des Drogenkonsums, des Missbrauchs und der Abhängigkeit erklären kann. Verstünde man die Ursachen für diese z.B. geschlechtsspezifischen Unterschiede, könnte dies helfen, zielgerichtete und effektivere Präventiv- und Therapiemaßnahmen zu entwickeln

3 Genetische Aspekte der Alkoholabhängigkeit

Bei der Entstehung einer Alkoholabhängigkeit spielen sowohl genetische als auch Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle. Insgesamt geht man von einer Beteiligung genetischer Faktoren von 40% bis 60% aus. In einer Studie mit 22 betroffenen Familien

fanden Guze et al. (1986) eine vergleichsweise hohe Prävalenz von Alkoholabhängigkeit bei Verwandten von Alkoholabhängigen. Nach Pickens et al. (1991) besteht ein Risiko von 25% bis 50% für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit bei Brüdern und Söhnen von schwer alkoholkranken Männern. Die von Winokur et al. (1970) durchgeführte Studie zeigte, dass bis zu 50% der Brüder und 8% der Schwestern von Alkoholkranken selbst alkoholabhängig waren.

Während diese Ergebnisse prinzipiell auch durch ähnliche Sozialisierung erklärbar wären, liefern insbesondere auch Untersuchungen mit Zwillingen vs adoptierten Familienmitgliedern eindeutige Belege für eine Vererbungskomponente der Alkoholabhängigkeit (Cloninger et al. 1988). Weitere spezifische Indizien ergeben sich aus dem Nachweis signifikant höherer Konkordanzen in der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit zwischen monozygoten als zwischen dizygoten Zwillingspaaren (Prescott et al. 1999).

3.1 Dopaminrezeptoren

Die verschiedenen Dopaminrezeptoren teilen sich funktionell und strukturell in zwei Kategorien: D1-artige Rezeptoren schließen den D1-(DRD1) und D5-Rezeptor (DRD5) mit ein, D2-artige die D2-(DRD2), D3-(DRD3) und D4-Rezeptoren (DRD4). Unter physiologischen Bedingungen stimuliert Dopamin beide Rezeptortypen, stärker jedoch die D1-Rezeptoren.

Der DRD2 kommt beim Menschen am häufigsten vor und ist im Striatum, im *Nucleus accumbens* und in der *Substantia nigra* sowie in geringerem Ausmaß im Kortex vorhanden. Die kodierende Sequenz des DRD2 enthält sechs Introns. Die Lokalisierung der Introns ähnelt sich bei allen D2-artigen Rezeptoren. Das Vorhandensein von Introns innerhalb der kodierenden Sequenz fördert die Entstehung von Rezeptorvarianten. Beispielhaft seien zwei Isoformen erwähnt, die sich in der Insertion eines Abschnitts von 29 Basenpaaren (bp) unterscheiden (Missale 1998).

3.2 Der Dopamin D2-Rezeptor

Während der Stellenwert von Dopamin in der multifaktoriellen Pathogenese des Alkoholismus ausführlich beschrieben ist (Noble 1996), gibt es nur wenige Untersuchungen zu der Frage, wie die Wirkung von Dopamin in diesem Zusammenhang zustande kommt und wie genau dessen Einfluss auf Entzugssymptome und Rückfälligkeit zu erklären ist. Hier gibt es lediglich Detailwissen, das bisher aber noch unvollständig und nicht in einen systematischen Erklärungszusammenhang gestellt wurde. So ist z.B. bekannt, dass beim Menschen eine fehlende Erholung der Dopaminrezeptoraktivität nach einem Alkoholentzug festzustellen ist und dass diese mit einem höheren Rückfallrisiko assoziiert ist, zumindest innerhalb des ersten Jahres nach Detoxifikation (Markianos et al. 2001; Heinz et al. 1995). Pharmakologische Therapieansätze mit Dopaminantagonisten wie Flupenthixol erhöhen die Rückfallrate, sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen (Walter et al. 2001; Wiesbeck et al. 2000). Es ist also zwar klar, dass die Dopaminfunktion – neben anderen – für das Rückfallrisiko beim Alkoholismus mit verantwortlich ist, welche Mechanismen jedoch tatsächlich entscheidend sind, ist bis heute Desiderat der Forschung. Beim Tier ist der Dopamin D2-Rezeptor eine wesentliche neurobiologische Komponente für die Alkoholfuhr (Phillips et al. 1998), während bei alkoholabhängigen Menschen die striatale Dopamin D2-Rezeptordichte mit dem Risiko eines Rückfalles zur Alkoholabhängigkeit positiv assoziiert ist (Guardia et al. 2000). Die Expression oder Regulation des entsprechenden Dopaminrezeptor-Gens könnte durch genetische Variation in der Nukleotidsequenz der Promotorregion DAD2 beeinflusst werden.

Assoziationsstudien zum DRD2 wurden mit verschiedenen Polymorphismen durchgeführt. Die am häufigsten verwendeten Polymorphismen Taq1A, der weit jenseits der 3'UTR liegt und keine funktionelle Bedeutung zu haben scheint, und der -141C Insertions-/Deletions-Polymorphismus, der *in vitro* Transkriptionsunterschiede aufwies, aber mit 10 % Allelfrequenz selten vorkommt und in unserer Studie untersucht wird, brachten widersprüchliche Assoziationsbefunde.

3.3 Zum Zusammenhang von -141C-Ins/Del-Polymorphismus des DRD2-Gens und Alkoholabhängigkeit

Beim -141C-Ins/Del-Polymorphismus des DRD2-Gens handelt es sich um eine Insertions-/Deletions (Ins/Del)-Variante mit Cytosin (C) an Position -141 in der 5'-Promotorregion des DRD2. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten dabei eine Veränderung der Transkriptionsrate des DRD2-Rezeptors, woraus abgeleitet wurde, dass es *in vivo* zu einer unterschiedlichen Expression des DRD2-Rezeptors kommen könnte.

In einer Untersuchung von Sander et al. (1995), konnte ein Einfluss des -141C Ins/Del-Polymorphismus auf die Empfänglichkeit für die Entstehung einer Alkoholabhängigkeit allerdings nicht belegt werden. Die Autoren untersuchten, ob Sequenzunterschiede der Dopamin D1-, D2- und D3-Rezeptorgene zur Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Alkoholabhängigkeitssyndroms beitragen. Untersucht wurden 278 Alkoholiker klinisch homogener Untergruppen, beispielsweise mit einer positiven Familienanamnese für Alkoholmissbrauch, frühem Erkrankungsbeginn, Delirium oder antisozialen Tendenzen. Es fand sich kein Hinweis für eine Allelassoziation – weder für das PCR-basierte TaqA RFLP, noch für das DRD2-Gen oder das Bsp1286I RFLP des DRD1-Gens.

Ishiguro et al. (1998) untersuchten den -141 C Ins/Del-Polymorphismus in der Promotorregion des Dopamin D2-Rezeptorgenes (DRD2) und den DRD2 TaqI A-Polymorphismus bei 209 japanischen Alkoholikern sowie 152 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen als Vergleich. Sie fanden eine signifikante Erhöhung des Ins-Allels bei den Alkoholikern im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv und folgerten daraus, dass der -141 C Ins/Del-Polymorphismus die Empfänglichkeit für einen Alkoholabusus durch die unterschiedliche Expression von DRD2 erhöht.

Jönsson et al. (1999) untersuchten die Polymorphismen im D2-Rezeptorgen und deren Beziehung zur striatalen Dopaminrezeptordichte bei gesunden Probanden. Sie vermuteten eine Beziehung zwischen Dopamin D2-Rezeptorgen (DRD2)-Polymorphismen und der striatalen Dopamin D2-Rezeptordichte *in vivo*, gemessen mittels Positronenemissionstomografie und [11C] Raclopride bei 56 gesunden Versuchspersonen. Tatsächlich bestand eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein potentiell funktionstüchtiger DRD2-Promotorallele (-141C Del) und hoher

striataler Dopaminrezeptordichte.

Parsian und Cloninger et al. (2000) untersuchten die Rolle solcher DRD2-Gene in der Entwicklung des Alkoholmissbrauchs entsprechender Subtypen.

1. Die Autoren untersuchten 173 Alkoholiker und 88 gesunde Kontrollen mit der A-241G und -141C Ins/Del-Variation in der Promotorregion und C311G-Variation in Exon 7 des DRD2-Gens.
2. Der Vergleich der Alkoholiker mit den Kontrollen bezüglich Unterschiede der Allel-Frequenzen war negativ.
3. Allelfrequenz-Unterschiede der Variationen in der Promotorregion zwischen Typ II-Alkoholikern, Alkoholikern mit medizinischen Komplikationen und normalen Kontrollen waren nicht signifikant.
4. Es bestanden lediglich Unterschiede bei dem -141 Ins/Del und Taq I D-Polymorphismen.
5. Die Autoren schlussfolgerten, dass die funktionellen und strukturellen Variationen im DRD2-Gen keine Rolle bei der Entwicklung des Alkoholmissbrauches in den entsprechenden untersuchten Untergruppen spielen.

Wiesbeck et al. (2003) untersuchten die genotypische Häufigkeit des -141C Ins/Del-Polymorphismus des DAD2-Rezeptorgens sowie des Bal I-Polymorphismus des DAD3-Rezeptors und deren potentielle Assoziation mit dem Behandlungserfolg bei Alkoholikern. Sie fanden keine Assoziation zwischen DAD2- oder DAD3-Rezeptorgenvarianten und dem Behandlungserfolg definiert als Abstinenz oder Rückfall nach einem Jahr.

1. Faktoren wie positive Familienanamnese, Geschlecht, Alter bei Beginn, oder Schwere der Erkrankung standen in keinem Zusammenhang mit den DAD2 oder DAD3 Genvarianten.
2. Zusammenfassend wurde geschlussfolgert, dass die untersuchten DAD2 oder DAD3 Genvarianten keinen wesentlichen Einfluss auf den Behandlungserfolg bei Alkoholabhängigen haben.

Wodarz et al. (2003) untersuchten geschlechtsspezifische Unterschiede von zwei einzelnen Nukleotid-Polymorphismen, welche die dopaminerge Neurotransmission beeinflussen (Dopamin D2-Rezeptor: -141C Ins/Del-Polymorphismus; Dopamin D3-Rezeptor: Bal I) in einer großen Gruppe von Alkoholikern.

1. Nur die geschlechtsspezifische Analyse von Subgruppen mit einer potentiell hohen genetischen Belastung, zum Beispiel positive Familienanamnese, mehrfache erfolglose Entzugstherapien, erbrachten signifikante Unterschiede bezüglich der Allel-/genotyp-Frequenz.

2. Die Ergebnisse zeigen, dass eine unterschiedliche Geschlechtsverteilung in den untersuchten Gruppen zu den heterogenen Ergebnissen bei den Untersuchungen beitragen.

Johann et al. (2005) untersuchten eine Gruppe von 1.126 primär chronisch abhängigen Deutschstämmigen bezüglich der Phenotyp-genotyp-Strategie, d.h. Alkoholiker die an schweren Entzugssymptomen litten wie Entzugskrämpfen oder Delirium, positiver Familienanamnese, antisozialer Persönlichkeitsstruktur, Alkoholiker mit ADHD, und Typ 1- oder Typ 2-Alkoholiker nach der Cloninger-Typologie.

1. Es fand sich ein signifikanter Exzess des -141C Del-Alleles bei Alkoholikern mit elterlicher oder großelterlicher Vorbelastung. Gleiches galt für die Gruppe mit Suizidalität und die Gruppe mit fehlenden Alkoholentzugssymptomen.
2. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Allelfrequenz zwischen der Gesamtgruppe oder den Untergruppen und gesunden Kontrollen.
3. Daher wird angenommen, dass -141C Del-Varianten des DRD2 einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von Entzugssymptomen ausüben könnte.
4. Nichtsdestotrotz mögen die vorgenannten Varianten jedoch ein Risikofaktor in der hoch belasteten Subgruppe der Alkoholiker mit positiver Familienanamnese sein und die Wahrscheinlichkeit eines Suizides erhöhen.

Wiesbeck (2006) untersuchten die Dopaminrezeptorsensitivität bei Alkoholikern *in vivo* und versuchten herauszufinden, ob die Sensitivität mit Variationen in den Dopamin D2 (DRD2)- und D3 (DRD3)-Rezeptorgenen und mit einer genetischen Prädisposition für Alkoholismus einhergeht. Die Untersuchung konnte nicht belegen, dass alkoholabhängige Weiße eine genetische Prädisposition aufwiesen, welche mit einer Variation des DRD2- und DRD3-Genes und der Dopaminrezeptorsensitivität einhergeht.

1. Analysiert wurden die -141C Ins/Del-Polymorphismen in der Promotorregion des DRD2-Gens und den Ser9Gly (Ball)-Polymorphismus im Exon 1 des DRD3-Gens bei 74 alkoholabhängigen, weißen Männern mit oder ohne genetische Prädisposition für einen Alkoholismus.
2. Mittels apomorphin-induzierter Wachstumshormonfreisetzung wurde hierbei *in vivo* die Dopaminrezeptorensensitivität bestimmt.
3. Mittels Varianzanalyse konnten jedoch keine Effekte der DRD2-, DRD3-Genotypen oder eine genetische Prädisposition auf die Dopaminrezeptorsensibilität belegt werden.

Samochowiec et al. (2008) untersuchten einen potentiellen genetischen Hintergrund der Lesch-Typologie, insbesondere mit einem Augenmerk auf dopamin- und serotoninassoziierte Gene bei 122 Alkoholikern. Die Ergebnisse sprechen gegen eine

größere Rolle der untersuchten Polymorphismen sowohl beim Lesch-Typ-I- als auch beim Typ-II-Alkoholismus.

1. In Einklang mit der Lesch-Typologie, 58 Patienten waren Typ-I-, 36 Patienten Typ-II-, 11 Patienten Typ-III-, und 17 Patienten Typ-IV-Alkoholiker.
2. Das DRD2 TaqIA, Exon 8, und Promotor -141C ins/del-Polymorphismen sowie COMT Val158Met, 5HTT 44 bp del im Promotor, und DAT 40 bp VNTR-Polymorphismen wurden mittels PCR untersucht.
3. Beim Vergleich aller Alkoholiker mit den Kontrollen konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.
4. Auch bestanden keine signifikanten Unterschiede bei Lesch-Typ-I- oder Typ-II-Alkoholikern gegenüber der Kontrollgruppe.
5. Keine signifikanten Unterschiede bestanden zwischen Typ-I- und Typ-II- Alkoholikern.

Die Unterschiede wurden aufgrund der geringen Fallgruppengröße für Lesch-Typ-III- und Typ-IV-Alkoholiker nicht berechnet.

4 Typologische Aspekte der Alkoholabhängigkeit / Subtypisierung

Es gibt keinen einheitlichen Alkoholikertyp. Aufgrund dieser Erkenntnis ist in der Vergangenheit eine Vielzahl von Typologien entwickelt worden. Eine frühe, aber bis heute relevante Arbeit stammt von Jellinek (1960), der fünf verschiedene Alkoholismusarten unterschied und nach der Form der Abhängigkeit sowie der Fähigkeit zur Abstinenz klassifizierte.

Schuckit (1979) schlug eine alternative Typologie vor, indem er zwischen primären und sekundären Alkoholikern unterscheidet. Während die Alkoholabhängigkeit beim primären Alkoholiker vor dem Auftreten anderer psychischer Störungen auftritt, entwickelt sich beim sekundären Alkoholiker zunächst eine andere psychische Störung, in deren Folge sich erst später ein Alkoholismus entwickelt.

Die bis heute aktuelle und für die vorliegende Arbeit grundlegende Typologie ist die Klassifikation Cloningers, die auf seiner *Stockholmer Adoptionsstudie* (1981) basiert, in der er schwedische Registerdaten in Stockholm geborener Kinder auswertete, die in der Zeit von 1930 bis 1949 zur frühen Adoption freigegeben wurden. Dabei wurden insbesondere genetische und entwicklungsbezogene Faktoren in Bezug auf späteres Trinken von Alkohol fokussiert. Auf der Grundlage dieser Datenbasis leitete Cloninger zwei Typen von Alkoholikern ab: Typ I ist milieubezogen; hier ist ein späteres Auftreten

(nach dem 25. Lebensjahr) im Vergleich zu Typ-II charakteristisch. Typischerweise kommt es zudem zu einem eher leichteren Verlauf und auch alkoholbedingte soziale Probleme treten seltener auf. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Für Typ-II wurde eine starke genetische Belastung beschrieben; hier ist ein frühes Auftreten (vor dem 25. Lebensjahr) im Vergleich zu Typ-I charakteristisch. Typischerweise kommt es zu einem dramatischeren Verlauf und auch alkoholbedingte soziale Probleme sind häufiger. Hier sind fast nur Männer betroffen.

5 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung

In Kapitel A2 haben wir geschlechtsspezifische Aspekte, in Kapitel A3 genetische Aspekte und in A4 typologische Aspekte der Alkoholabhängigkeit skizziert, deren Relevanz in der einschlägigen Literatur belegt und diskutiert wurde. Die Einzelergebnisse, die die aktuelle Forschung in diesen Perspektiven hervorgebracht hat, sind äußerst komplex und heterogen – ein Gesamtmodell, das diese einzelnen Facetten zueinander in Beziehung setzt, ist bis heute jedoch ein Desiderat der Forschung. Erstrebenswert wäre es, wenn zukünftig ein Modell entwickelt werden könnte, das die oben genannten Perspektiven systematisch aufeinander bezieht. Die vorliegende Arbeit versteht sich als ein erster Schritt auf dem Weg zu einem vollständigeren Bild, indem sie die eine Alkoholabhängigkeit kennzeichnenden „Dimensionen“ – Geschlecht, Genetik, Typologie – im Rahmen einer einzigen Studie zumindest nebeneinander untersucht und sich nicht auf einen einzigen dieser Aspekte beschränkt. In diesem Sinne versucht sie, die Grundlage für spätere systematische Arbeiten vorzubereiten, die über dieses Nebeneinander hinausgehen und das Zusammenspiel bzw. mögliche Wechselbeziehungen zwischen den Komponenten zu verstehen helfen, um letztlich eine Integration dieser Aspekte zu einem umfassenden Gesamtmodell zu ermöglichen.

Genetik: Das zentrale Ziel der vorliegenden Studie besteht in der Frage, ob sich der-141C-Ins/Del-Polymorphismus systematisch mit der Alkoholabhängigkeit in Verbindung bringen lässt, und ob Assoziationen zu spezifischen Aspekten der klinischen Erscheinungsformen nachweisbar sind, die mittels einschlägiger standardisierter Fragebogen identifiziert werden können. Wenn dem so ist, finden sich darüber hinaus

Unterschiede zwischen den Ins- und Del-Allel-Trägern in Assoziation mit bestimmten Merkmalen der Alkoholabhängigkeit?

Typologie: Ein relevantes Teilziel dieser Untersuchung ist es, die von Cloninger entwickelte Typologie der Alkoholismustypen 1 und 2 auf ihre klinische Tragfähigkeit zu überprüfen. Dabei interessiert uns insbesondere, inwieweit sich dessen Kategorien mithilfe der zur Verfügung stehenden standardisierten Fragebögen abbilden lassen bzw. ob sich die beiden Kategorien in einem jeweils typischen Antwortverhalten widerspiegeln. Erweisen sich die Ergebnisse der beiden Analysen als konsistent?

Cloningers Typologie nimmt Bezug auf eine genetische Prädisposition seines Typ 2-Alkoholikers, dies begründet er aber allein aufgrund *klinischer* Indizien wie Alter bei Beginn der Suchterkrankung oder antisoziale Persönlichkeit. Eine genetische Fundierung dieses Typs im engeren Sinne ist allerdings auf empirischem Wege bisher nicht erfolgt. Das Ziel unserer Arbeit ist es, diese Lücke zu schließen, indem wir untersuchen, ob der -141C-Ins/Del-Polymorphismus mit den klinischen Erscheinungsbildern Cloningers assoziiert ist: Gibt es bezüglich des Dopamin-2-Rezeptor-Gens überzufällig häufige Korrelationen mit den auf der Basis der Test identifizierten klinischen bzw. „phänotypischen“ Cloninger-Profile?

Geschlecht: Hier steht die Frage im Vordergrund, ob sich in unseren Daten signifikante Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern nachweisen lassen. Gibt es ein geschlechtsbezogenes Suchtverhalten in Bezug auf die spezifischen Merkmale wie z.B. Alter bei Beginn der Alkoholabhängigkeit oder konsumierte Trinkmenge, die wir anhand unserer Fragebogenstudie erfassten?

B PROBANDEN UND METHODEN

1 Probanden

An dieser Studie nahmen 134 alkoholabhängige Patienten teil, die im Bezirksklinikum Regensburg stationär behandelt wurden. Die Diagnose der Alkoholabhängigkeit wurde nach den diagnostischen Kriterien der ICD-10 gestellt. Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Freiwilligkeit der Teilnahme und den Zweck dieser Studie aufgeklärt. Allen Probanden gaben eine mündliche sowie schriftliche Einverständniserklärung ab. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert ausgewertet.

Außer einer Blutabnahme, die jeweils zeitgleich mit einer routinemäßig durchgeführten Blutentnahme auf der Station durchgeführt wurde, erlitten die Befragten durch ihre Einwilligung keine zusätzlichen Eingriffe. Das Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg wurde eingeholt. Die molekularbiologischen Untersuchungen erfolgten mit anonymisierten Proben.

2 Messinstrumente

Zum Einsatz kamen gut etablierte und standardisierte Messinstrumente, die im Folgenden skizziert werden.

2.1 DIA-X

DIA-X (Witcher 1997) ist ein flexibles diagnostisches Beurteilungssystem psychischer Störungen, das den Benutzer in reliabler und effizienter Weise bei der Diagnostik nach den ICD-10- und DSM-IV-Beurteilungskriterien unterstützt. Das DIA-X stellt eine überarbeitete und erweiterte Version des *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) dar (World Health Organisation 1990).

Von den insgesamt vier verfügbaren DIA-X Screening-Fragebögen SSQ (*Stamm-Screening Questionnaire*), ASQ (*Anxiety-Screening Questionnaire*), DSQ (*Depressions-Screening Questionnaire*), PMS (*Prämenstruelles Syndrom*) wurde in dieser Studie

lediglich der SSQ eingesetzt. Da es bislang kein diagnostisches Interview gibt, das alle möglichen 600 Diagnoseklassen psychischer Störungen erfassen kann, beschränkt sich das DIA-X auf häufige psychische Störungen, die im Jugend- und Erwachsenenalter auftreten. Störungen, die mit massiven kognitiven Defiziten einhergehen, wie zum Beispiel schwerste akute psychotische Erkrankungen oder dementielle Erkrankungen, können mittels DIA-X nicht identifiziert werden. Persönlichkeitsstörungen wurden mittels eines SKID-II-Fragebogens erfasst. Das DIA-X wurde mit dem computerisierten DIA-X-Auswertungsprogramm durchgeführt. Die Diagnosen wurden aufgrund der operationalisierten diagnostischen Kriterien mit ihren entsprechenden ICD-Nummern, den F-Nummern angegeben.

Der in dieser Studie verwendete SSQ-Fragebogen enthält alle Stammfragen des DIA-X Interviews, das aus 16 Items besteht. Als Stammfragen werden diejenigen Fragen bezeichnet, die eine diagnostische Sektion einleiten und zumeist als Eingangskriterium für die entsprechende Diagnose konzipiert sind. Zu den Sektionen des DIA-X-Interviews gehörten: Rauchen (Sektion B), somatoforme Störungen und Hypochondrie (Sektion C), Panikattacke und Panikstörung, Angst, soziale Phobie, Agoraphobie (Sektion D), depressive Episoden und dysthyme Störungen (Sektion E), manische Episoden (Sektion F), Essstörungen (Sektion H), Alkoholstörungen (Sektion I) sowie posttraumatische Belastungsreaktionen (Sektion N). Diagnostische Stammfragen, die von den Patienten bejaht worden sind, wurden mittels DIA-X abgefragt, wobei die Sektion für Zwangsstörung (K) und für Psychotische Störungen und Schizophrenien (G) in jedem Fall mittels DIA-X-Interview abgefragt wurden, weil dafür keine Stammfragen existieren.

Mit Hilfe des DIA-X Screening-Fragebogens kann man zeitökonomisch und sensibel abschätzen, ob überhaupt eine oder mehrere psychische Störungen vorliegen, die man dann detailliert mittels DIA-X-Interview erfasst, mit dem über 100 ICD-10 und DSM-IV kompatible Diagnosen beurteilt werden können. Bei Verneinen der Stammfragen liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit keine psychische Störung vor.

Mit dem Auswertungsprogramm werden alle erhobenen Daten mittels einer PC-Version diagnostisch ausgewertet.

2.2 SKID-II

Das *Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV* (SKID) (Wittchen 1997) ist ein semistrukturiertes klinisches Interview, das Symptome, Syndrome und Diagnosen ausgewählter DSM-IV Achse I- und Achse II-(Persönlichkeitsstörungen)-Diagnosen entsprechend den expliziten diagnostischen Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* in seiner vierten Revision erfasst (American Psychiatric Association 1994, Sass et al. 1996). Die Entwicklung des SKID begann 1983 im *New York State Psychiatric Institute* unter der Leitung von Robert Spitzer als Standardinstrument für die Diagnostik von DSM-IV-Diagnosen. 1985 erteilte das *National Institute of Mental Health* einen Projektauftrag, die Reliabilität dieses Instruments in klinischen und nichtklinischen Studien zu überprüfen (Spitzer et al. 1990; Williams et al. 1990). Eine endgültige Version, die aus einem Fragebogen und einem anschließenden Interview besteht, wurde von der internationalen Arbeitsgruppe (Saß et al. 1996) im Februar 1996 vorgestellt.

Der SKID II-Fragebogen, der in der vorliegenden Studie zum Einsatz kam, besteht aus insgesamt 117 Fragen zur Ermittlung der Achse II-Persönlichkeitsstörung des Befragten, welche von den Probanden mit "ja" oder "nein" zu beantworten waren. Der Befragungszeitraum bezieht sich auf das gesamte bisherige Leben. Dieser Fragebogen wurde den Patienten erst nach Abschluss der Entgiftungsphase vorgelegt. Auf das im Anschluss standardmäßig vorgesehene Interview verzichteten wir, da es im Rahmen unserer Studie von nachgeordneter Bedeutung ist.

2.3 TCI

Der *Temperament- und Charakterinventar-Fragebogen* (Cloninger et al. 1994) wurde zur Persönlichkeitsforschung bei den Alkoholpatienten eingesetzt. Eine wichtige Grundlage dafür lieferte das biopsychologische Persönlichkeitsmodell von Robert Cloninger. Entscheidend für dieses Modell ist die von Gray vertretene Annahme, dass interindividuelle Unterschiede zentralnervöser, monoaminerger modulierter Verhaltenssteuerungssysteme eine Grundlage für individuelle Persönlichkeitseigenschaften darstellen.

Zunächst wurden drei, genetisch unabhängige Persönlichkeitsdimensionen postuliert. *Novelty Seeking* (NS, "Neugierigkeit"), *Harm Avoidance* (HA, "Vorsichtigkeit") und *Reward Dependence* (RD, "Abhängigkeit von Belohnungen"). Dafür entwickelte die Arbeitsgruppe um Cloninger einen Persönlichkeitsfragebogen (*Tridimensional Personality Questionnaire*, TPQ), der diese drei Persönlichkeitsdimensionen abbildet und in der Alkoholismusforschung Anwendung fand. Da Cloninger der Meinung war, dass sich die individuelle Persönlichkeit aus Eigenschaften des Temperaments und des Charakters zusammensetzen, entwickelte er ausgehend von seiner *Unified Biosocial Theory of Personality* sein *General Psychobiological Model of Personality*.

Die sich im Modell ergebenden unterschiedlichen Temperamenteigenschaften sollen auf biologisch geprägten Lernprozessen basieren, während Charaktermerkmale sich erst im Verlauf der Sozialisation durch bewusste Lernprozesse herausbilden und individuelle Selbstkonzepte, Werte und Ziele formen. Diese bezeichnete Cloninger als *Self-Directedness* (SD, „Selbstlenkungsfähigkeit“), *Cooperativeness* (C, „Kooperativität“), und *Self-Transcendence* (ST, „Selbsttranszendenz“). Später erfolgte eine Erweiterung des Persönlichkeitsmodells durch Weiterentwicklung des TPQ zum *Temperament- und Charakter-Inventar* (TCI). Des Weiteren wurde ein viertes Merkmal (*Persistence*, PER, „Beharrlichkeit“) ergänzt, das ursprünglich als Bestandteil der Skala „Abhängigkeit von Belohnungen“ existierte.

2000 entstand eine deutsche Übersetzung des TCI (Richter et al. 2000), die vier Temperament- (NS, HA, RD, PER) und drei Charakter-Skalen (SD, C, ST) umfasst. Jede der Temperament- und Charakter-Skalen ist multidimensional und besteht aus Komponenten niedrigerer Ordnung, i.e. Subgruppen. Insgesamt gibt es für beide Skalen 25 binär angelegte Eigenschaften, die den Subgruppen wie folgt zuzuordnen sind:

- Neugierigkeit: unflexibel vs. aufgeschlossen, bedachtsam vs. impulsiv, genügsam vs. großzügig, korrekt vs. ungezwungen
- Vorsichtigkeit: unbeschwert vs. besorgt, zuversichtlich vs. ängstlich, gesellig vs. schüchtern, dynamisch vs. kraftlos
- Abhängigkeit von Belohnungen: pragmatisch vs. empfindsam, zurückgezogen vs. zugewandt, unabhängig vs. abhängig
- Selbstlenkungsfähigkeit: unzuverlässig vs. zuverlässig, ziellos vs. zweckdienlich, ineffektiv vs. einfallsreich, unzufrieden vs. selbstzufrieden, schwach vs. diszipliniert
- Kooperativität: intolerant vs. tolerant, teilnahmslos vs. einfühlsam, egoistisch vs.

- hilfsbereit, nachtragend vs. vergebend, gewissenlos vs. aufrichtig
- Selbsttranszendenz: selbstbewusst vs. selbstvergessen, individualistisch vs. idealistisch, materialistisch vs. spirituell

Das TCI besteht aus 240 Fragen, die vom Probanden schriftlich mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten sind und eigene Meinungen, Einstellungen, Interessen, persönliche Gefühle und Verhalten betreffen (Richter et al. 1999).

2.4 NEO-FFI

Der NEO-FFI-Fragebogen (Borkenau, Ostendorf 1993) dient zur Erfassung von Persönlichkeitsdimensionen, die individuelle Unterschiede im Bereich Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit erfassen. Jeder von diesen fünf Merkmalsbereichen mit Persönlichkeitsfaktoren, die auch als die *Big-Five* bezeichnet werden, enthält 12 Fragen. Daraus ergeben sich insgesamt 60 Fragen, die nach einer fünfstufigen Skala (*Starke Ablehnung, Ablehnung, Neutral, Zustimmung, Starke Zustimmung*) zu beantworten sind. Da das Persönlichkeitsmodell in seiner ursprünglichen Version nur drei Persönlichkeitsdimensionen umfasste, nämlich Neurotizismus (z.B. *nervös, ängstlich, traurig, unsicher*), Extraversion (z.B. *gesellig, aktiv, gesprächig, heiter*) und Offenheit für Erfahrung (z.B. *wissbegierig, kreativ, phantasievoll*) wurde der Fragebogen mit dem entsprechenden Akronym bezeichnet.

Die zusätzliche Berücksichtigung von zwei weiteren Bereichen Verträglichkeit (d.h. z.B. *altruistisch, mitfühlend, verständnisvoll*) und Gewissenhaftigkeit (d.h. z.B. *ordentlich, zuverlässig, pünktlich, ehrgeizig*) geschah erst durch Costa und McCrae (1980). In dieser Studie wurde mit der deutschsprachigen Fassung des NEO-FFI gearbeitet, die eine Kurzform des NEO-PI, die von Borkenau und Ostendorf (1990) aus dem Englischen übersetzt wurde, darstellt. Die Übersetzung der Items wurde von der Überlegung geleitet, dass die übersetzten Items für deutsche Probanden eine ähnliche Bedeutung haben sollten wie die Originalitems für amerikanische Probanden. Die deutsche Übersetzung wurde ins Englische rückübersetzt und von Costa auf Übereinstimmung mit dem Originalfragebogen verglichen. Die oben genannten fünf Merkmalsbereiche haben sich als diejenigen Dimensionen individueller Unterschiede erwiesen, welche bei

Faktorenanalysen vielfältiger Eigenschaftsurteile auf Adjektivskalen mit hoher Regelmäßigkeit erscheinen. Sie beruhen auf dem sogenannten psycho-lexikalischen Ansatz, der sich aus der Sedimentationshypothese von Ludwig Klages (1926) und Raymond B. Catell (1943) herleitet. Grundlegend für die Entwicklung des NEO-FFI waren die Arbeiten von Allport und Odbert (1936), die ca. 18.000 Begriffe zur Beschreibung individueller Unterschiede identifizierten, die in weiteren Arbeitsschritten auf die zentralen Aspekte reduziert wurden (Cattell 1943).

Es existieren insgesamt drei Versionen: das NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PI), das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) und das revidierte NEO-Persönlichkeitsinventar (NEO-PIR). Die Auswertung des NEO-FFI erfolgte mittels Computer.

2.5 WURS

Die *Wender Utah Rating Scale* (WURS) (Ward et al. 1993) ist ein Verfahren zur retrospektiven Erfassung von Symptomen der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter. Es wurde vom Paul Wender, Mark Ward und Fred Reimherr Anfang der 90-er Jahre entwickelt. Das Bestehen dieser Störung in der Kindheit und Jugend ist eine Voraussetzung der Diagnose im Erwachsenenalter. Die diagnostischen Kriterien des DSM-IV klassifizieren das HKS (Hyperkinetisches Syndrom) als *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD). Die im Kindesalter zu beobachtenden Hauptsymptome sind die motorische Hyperaktivität, eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und eine Impulsivitätsstörung. Akzessorische Symptome umfassen Teilleistungsstörungen wie Legasthenie und Dyskalkulie, Schlafstörungen oder auch eine körperliche Ungeschicklichkeit.

Zwei Hauptaspekte haben für die Erwachsenenpsychiatrie an Bedeutung gewonnen. Zum einen stellt ein HKS des Kindesalters einen deutlichen Vulnerabilitätsfaktor für spezifische Störungen des Erwachsenenalters dar. Hier sind in erster Linie Persönlichkeitsstörungen, Suchterkrankungen und delinquentes Verhalten zu nennen, aber auch affektive Störungen und Angsterkrankungen (Groß 1999). Insbesondere im Bereich der Forensik und Suchtmedizin ist davon auszugehen, dass bei vielen Patienten ein HKS-Syndrom in der Vorgeschichte gefunden werden kann. Allerdings wurde diese

Diagnose bei vielen Betroffenen im Kindes- und Jugendalter gar nicht gestellt, deswegen kann die hyperkinetische Störung nur retrospektiv diagnostiziert werden. Somit ergibt sich die Schwierigkeit der Validierung des Zusammenhangs zwischen den Störungen.

Mit der Erfassung und systematischen Bearbeitung der sich daraus ergebenden methodischen Probleme haben sich vor allem Paul H. Wender und seine Mitarbeiter beschäftigt. Schon Ende der siebziger Jahre hat er die Hypothese aufgestellt, dass das hyperkinetische Syndrom, früher als *minimal brain dysfunction* bezeichnet, bis ins Erwachsenenalter persistiert.

Der WURS-Fragebogen enthält 61 Aussagen, die vom Patienten als zutreffend oder nicht zutreffend für das eigene Verhalten in der Kindheit im Alter zwischen 8 und 10 Jahren einzuschätzen sind. Es gilt, rückwirkend einem Merkmal (z. B. „nervös“ und „zappelig“) einen quantitativen Ausprägungsgrad von *nicht* oder *ganz gering* bis zu *stark ausgeprägt* zuzuordnen. Somit entsteht eine 5 Punkte-Skala mit einem Zahlenwert von 0= *nicht oder ganz gering* bis 4=*stark ausgeprägt*. Aus dieser Summe ergibt sich der Gesamtscore. Wir benutzten die von Wender autorisierte deutsche Übersetzung von Trott. Nach den von Groß et al. (1999) ermittelten Werten kann man ab einem Wert von 90 in der WURS davon ausgehen, dass bei den Probanden mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einem ADHS in der Kindheit ausgegangen werden kann.

2.6 LCRR

Der *Lübecker Craving-Risiko-Rückfall-Fragebogen* (Veltrup 1994) wurde zur Erfassung des *Craving* bei den alkoholabhängigen Patienten eingesetzt. Das gesteigerte Verlangen nach psychotropen Substanzen (*Craving*) spielt bei der Abhängigkeitsentwicklung und deren Aufrechterhaltung eine wichtige Rolle.

Man unterscheidet zwischen dem physiologisch determinierten Craving und dem symbolischen oder psychischen Craving. Das physiologische Craving entsteht als Folge nach Absetzen einer abhängigkeiterzeugenden Substanz im Rahmen eines körperlichen Entzugssyndroms. Das psychische Craving kann wie das physiologische

auch nach einer längeren Abstinenzphase auftreten und somit einen Rückfall entweder begünstigen oder sogar auslösen. Zu den Erhebungsinstrumenten, die das Craving erfassen können, zählen unter anderem der *Fragebogen zur Rückfallgefahr*, der entscheidend für die Entwicklung der Items zum psychischen Craving im *Lübecker Craving-Risiko-Rückfall-Fragebogen* (LCRR), Teil 1 beigetragen hat. Dieser Fragebogen wird in unserer Studie dem Patienten zum ersten Mal während der stationären Behandlung ca. 1 Woche nach Aufnahme vorgelegt. Er gibt Auskunft über die Häufigkeit und den Schweregrad des Alkoholverlangens. Er überprüft die Häufigkeit und den Schweregrad des Alkoholverlangens, situative Bedingungen, unter denen das Craving auftritt (Ort und Zeit), Non-Craving-Bedingungen, sowie Aussagen, die das psychische Craving widerspiegeln.

Am Anfang der Befragung wird nach dem momentanen Verlangen nach Alkohol gefragt. Der Proband kann auf einer Analogskala einen Wert zwischen Null (= „starke Abneigung gegen Alkohol“) und 100 (= „wahnsinnige Lust auf Alkohol“) angeben. Es folgt dann eine Angabe über die Häufigkeit des Verlangens nach Alkohol (10 = „fast durchgängig vom Aufstehen bis zum Einschlafen“, 1 = „nie“). Die nächsten Items sind nach dem gleichen Prinzip aufgebaut und beziehen sich auf den Zeitraum der letzten Tage vor der stationären Aufnahme. Als Antwortmöglichkeiten gibt es vier Stufen („gar nicht“, „etwas“, „stark“, „sehr stark“). Es folgen dann Fragen, die emotionale Befindlichkeiten und Situationen erfassen, in denen der Proband ein Craving verspürt hat. In einer offenen Frage wird nach besonderen Stimmungen und Situationen gefragt, in denen er kein Craving verspürt hat. Insgesamt setzt sich der LCRR-Fragebogen aus 32 Items zusammen, in denen verschiedene situative und emotionale Bedingungen vorgestellt werden, bei denen das tatsächliche Trinkverhalten angegeben werden soll.

2.7 KAZ-35

Der *Kurzfragebogen zur Abstinenzzuversicht* (Körkel, Schindler 1996) ist ein für den deutschen Sprachraum testtheoretisch geprüftes Messinstrument, zur Erfassung der Zuversicht Alkoholabhängiger, abstinentgefährdende Situationen ohne Alkohol bewältigen zu können.

Der KAZ-35 ist für diejenigen Personen gedacht, die als primäres Behandlungsziel die Abstinenz anstreben; deshalb sollte am Anfang der Befragung eine Zielabklärung vom Patienten vorgenommen werden. Als Antwortmöglichkeiten stehen dafür fünf Aussagen zur Auswahl ("trinken wie bisher", bis "totale Abstinenz; nie mehr Alkohol trinken". Dieser Fragebogen beinhaltet 35 Items, die sich auf die vier Dimensionen "unangenehme Gefühle", "Gedanken an das Austesten der eigenen Kontrollmöglichkeiten", "sozialer Druck" und "angenehme Gefühle" beziehen. Die Items werden in Form von Szenarien präsentiert, die für Alkoholranke potentiell kritische Situationen darstellen, wieder mit dem Trinken anzufangen. Die Probanden sollen auf einer Skala von 0 "Ich bin überhaupt nicht zuversichtlich, in der geschilderten Situation dem Trinken widerstehen zu können" „bis 100 "Ich bin total zuversichtlich" ihre Einschätzungen eintragen.

Die Auswertung der Antworten erfolgt zunächst getrennt für die oben genannten 4 Skalen. Durch den Vergleich der vier Skalenwerte wird dann der für den Patienten kritische Bereich identifiziert, in dem der Alkoholabhängige die geringste Widerstehenszuversicht zeigt und dadurch einen wertvollen Ansatzpunkt für aufschlussreiche therapeutische Gespräche liefert.

2.8 BFPE

Ein weiteres Messinstrument, das in dieser Studie zum Einsatz kam, ist der *Bielefelder Fragebogen zu Partnerschaftserwartungen* (Höger, Buschkamper 2002). Er basiert auf der von John Bowlby (1975) entwickelten Bindungstheorie.

Die Grundannahme der Bindungstheorie betrachtet das Bindungssystem als ein strukturiertes Verhaltenssystem, dessen Funktion ist, die Nähe bzw. Erreichbarkeit einer begrenzten Anzahl von Bindungspersonen zu gewährleisten. Das Bindungssystem wird durch bindungsrelevante Situationen wie Krankheit, Not, tatsächliche oder drohende Trennung von einer Bindungsperson aktiviert. Diese Aktivierung wird anhand des Bindungsverhaltens erkennbar, das durch Verhaltensweisen gekennzeichnet ist, welche geeignet sind, die Erreichbarkeit der Bindungsperson herzustellen. Ein wichtiges Merkmal des Bindungssystems ist die Adaptation als Antwortverhalten des Individuums

auf das Interaktionsverhalten einer oder mehrerer Bindungspersonen. Diese Adaptation erfolgt in unterschiedlichen Bindungsmustern, die sich zu drei Hauptgruppen zusammenfassen lassen. So unterscheidet man:

1. "unsicher-vermeidende" Bindungsmuster, bei dem die Kinder keine Reaktion auf die Abwesenheit der Bindungsperson zeigen, und sich nach deren Rückkehr indifferent verhalten
2. "sichere" Bindungsmuster, bei dem die Kinder bei Trennung von Mutter deutliches Suchverhalten zeigen und sich nach deren Rückkehr wieder trösten lassen
3. "unsicher-ambivalente" Bindungsmuster, bei dem die Kinder große Verzweiflung auf die Trennung von Mutter zeigen und sich von ihr nur schwer beruhigen lassen. Dabei ist ihr Verhalten ambivalent, einerseits suchen sie Nähe und Kontakt, gleichzeitig wenden sie sich aber von der Bezugsperson ab.

Die oben genannten Bindungsmuster entwickeln sich in Interaktion mit dem Verhalten und der Feinfühligkeit der Bindungsperson und deren Bereitschaft, die Signale des Kindes richtig wahrzunehmen und adäquat darauf zu reagieren (Ainsworth, Bell u. Stayton 1974). Um die Bindungsstile erfassen zu können, wurde der *Bielefelder Fragebogen zur Klientenerwartung* (BFKE) entwickelt (Höger 1999). Er beinhaltet 33 Items, die subjektive Erwartungen an die therapeutische Beziehung charakterisieren sollen. Ihre Faktorenanalyse ergab drei Dimensionen: „Akzeptanzprobleme“, „Öffnungsbereitschaft“ und „Zuwendungsbedürfnis“. In einer erweiterten Studie (Höger 1999) ergab die Clusteranalyse fünf Bindungsmuster, die auf der Basis der Strategien des Bindungsmusters (Main 1990) interpretiert wurden. Man fand ein "sicheres" Bindungsmuster" sowie zwei Varianten von "unsicher-vermeidend", nämlich "verschlossen" und "kooperativ".

Ein Nachteil des BFKE ist seine auf Psychotherapiepatienten begrenzte Anwendbarkeit. Deswegen hat man in einer Abwandlung dieses Messinstruments die auf die Erwartungen an den Psychotherapeuten bezogenen Items in Richtung auf den Partner umformuliert. Diese endgültige Version des *Bielefelder Fragebogens zu Partnerschaftserwartungen* (BFPE) besteht aus 31 Items, die von jedem Probanden mittels einer fünfstufigen Antwortskala („trifft überhaupt nicht zu“, „trifft kaum zu“, „trifft etwas zu“, „trifft überwiegend zu“, „trifft genau zu“) beurteilt werden. Die Clusteranalyse der Stichprobe anhand der BFPE-Skalen ergab fünf Cluster, deren Konfigurationen der Skalenwerte denen des BFKE entsprechen.

2.9 MWT

Der *Mehrfachwahl-Wortschatztest* (Lehr et al. 1995) wird in der klinischen Diagnostik häufig als Maß zur Bestimmung der so genannten prämorbidem Intelligenz eingesetzt. Mittels MWT werden Gedächtnisinhalte geprüft, die im Kindes-, Jugend- und im Erwachsenenalter gelernt wurden, also noch vor Beginn eines normalen oder pathologischen Alterungsprozesses.

Er wurde 1970 in der Psychiatrischen Klinik Erlangen entwickelt. Es gibt mehrere Versionen des MWT-Tests. In der vorliegenden Studie wurde mit dem am häufigsten verwendeten MWT-B gearbeitet, der es ermöglicht, eine relativ abbauresistente kognitive Funktion zu messen.

Der Test ist einfach aufgebaut und besteht aus 37 Zeilen mit jeweils fünf wortähnlichen Gebilden, von denen nur jeweils eines tatsächlich ein im Deutschen existierendes Wort ist. Der Patient wird aufgefordert, das „echte“ Wort von den nicht-Wörtern zu unterscheiden und zu markieren. Für jedes korrekt identifizierte Wort erhält der Patient einen Punkt. Sollte in drei aufeinander folgenden Zeilen jeweils ein falsches Wort unterstrichen werden, wird die Auswertung beendet und nur die vorhergehenden Zeilen bewertet.

2.10 Patientenbogen

Der *Patientenbogen* wurde jedem in dieser Studie teilnehmenden Probanden zur Erfassung epidemiologischer Daten vorgelegt. Hiermit wurden strukturiert Angaben über Geburtsjahr, Geschlecht, Eltern und Geschwistern, die Familiensituation und der Drogen-, Nikotin-, Medikamenten- und Alkoholkonsum in den letzten 3 Monaten erfasst.

Zum Alkoholkonsum wurden Fragen gestellt, die vom Probanden mit "ja" oder "nein" zu beantworten waren. Danach folgten weitere Fragen zu Selbstmordgedanken, Aggressivität und Rauchen. Anschließend wurde der aus 24 Items bestehende *MAL T-S* (Selbstbeurteilungsbogen) (Feuerlein et al. 1977) von jedem Probanden ausgefüllt, der eine Beurteilung der Schwere der Alkoholabhängigkeit ermöglicht. Damit wurden relevante Bereiche wie Trinkverhalten bzw. Einstellung zum Trinken, alkoholbedingte

psychische und soziale Beeinträchtigung sowie somatische Beschwerden erfasst. Ein zweiter Teil des MALT-Fragebogens ist ein aus 7 Items bestehender Fremdbeurteilungsteil (MALT-F), der einen integrativen Teil des unten genannten Beurteilungsbogens darstellt, aber zusammen mit dem Selbstbeurteilungsteil eine Einheit bildet. Er wird vom Arzt anhand seiner Untersuchungsergebnisse, der Anamnese und Fremdanamnese ausgefüllt. Dabei wurde der Fremdbeurteilung ein vierfach größeres Gewicht zugemessen, d.h. bei der Summenwertbildung wurde einem Item ein Wert von jeweils 4 Punkten und bei der Selbstbeurteilung jeweils nur 1 Punkt zugeteilt.

2.11 Beurteilerbogen

Der *Beurteilerbogen* wurde vom behandelnden Arzt ausgefüllt und dient der Einschätzung der Alkoholproblematik des Patienten. Nach Angaben zum Alter und Geschlecht dienen zehn Fragen der Sicherung der Diagnose "Alkoholabhängigkeit". Zudem werden Informationen zum Beginn des Alkoholkonsums, über stationäre Behandlungen und deren Verlauf, über die Entzugskomplikationen und Familienanamnese bezüglich der Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabhängigkeit erfragt. Um die Diagnose "Chronisch mehrfach beeinträchtigte Alkoholabhängige" (CMA) (Fleischmann, Wodarz 1999) zu sichern, werden zusätzlich die folgenden vier weiteren Kriterien angegeben, die jeweils mehrere relevante Einzelkriterien subsumieren.

- Kriterium 1 (Konsumverhalten) erfasst den Alkoholkonsum in den letzten 12 Monaten (z.B. regelmäßige Trinkexzesse bzw. Spiegeltrinken in den letzten 12 Monaten)
- Kriterium 2 erfasst die Anzahl stationärer Entgiftungsmaßnahmen bzw. stationärer und ambulanter Entwöhnungstherapien (>4 durchgeführte Entgiftungen bzw. >1 Entwöhnungsbehandlung)
- Kriterium 3 erfasst alle körperlichen und psychischen Erkrankungen, die möglicherweise mit der Alkoholabhängigkeit in Zusammenhang gebracht werden können.
- Kriterium 4 erfasst die soziale und rechtliche Situation (z.B. EU-Rente, Sozialhilfe, Prostitution etc.), die Wohnverhältnisse (wohnungslos, verwahrlost, institutionelles Wohnen), justitielle Belastung (mindestens 24 Monate Haftzeit bzw. > 5 Verurteilungen) und über sozialen Nahbereich (alleinstehend, ohne feste Partnerschaft, nur suchtbezogene Kontakte)

Für jedes Zutreffen eines der Einzelkriterien wird ein Punkt vergeben. Die Diagnose CMA trifft dann zu, wenn in mindesten drei Bereichen ein Punkt erreicht wird.

Des Weiteren folgen alle psychiatrischen Diagnosen, die nach ICD-10 verschlüsselt werden, Angaben über suizidales und aggressives Verhalten in der Anamnese und Angaben über aktuelle Medikation des Patienten und über Lebererkrankungen in der Familie.

3 DNA-Analyse

Mit dem *QIAamp DNA Blood Maxi Kit* wurde genomische DNA aus 10 ml Vollblut für die molekularbiologische Untersuchung isoliert.

Zunächst wurden 500 µl QIAGEN-Protease in ein 50 ml Zentrifugen-Gefäß pipettiert, dann 5 ml Blut zugegeben und kurz gemischt. Danach wurde 12 ml Puffer AL (Lysepuffer) zugegeben, gemischt und für zehn Minuten bei 70°C inkubiert. Später wurden 10 ml 96-100% Ethanol dazugegeben und erneut vermischt. Anschließend wurde eine Hälfte der Mischung in einem 50 ml Zentrifugen-Gefäß auf die QIAamp Maxi n-Säule aufgetragen und bei 1850^xg (3000rpm) für drei Minuten zentrifugiert. Danach wurde das Filtrat verworfen und die QIAamp max-Säule erneut in einem 50 ml Zentrifugen-Gefäß platziert. Mit der Restlösung wurde das gleiche Verfahren angewendet.

Desweiteren wurden 5 ml Puffer AW1 (Waschpulver) auf die QIAamp Maxi-Säule aufgetragen und bei 4500^xg (5000rpm) für eine Minute zentrifugiert. Danach wurden 5 ml Pufferlösung AW2 auf die QIAamp-Säule aufgetragen und bei 4500^xg für 15 Minuten zentrifugiert. Das Filtrat wurde verworfen.

Als letztes wurden zweimal nacheinander 1 ml PufferAE (Elutionspuffer) auf die Säule aufgetragen und fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert sowie anschließend bei 4500^xg (5000rpm) für zwei Minuten zentrifugiert.

Die Ziel-DNA wurde mittels PCR mit dem *QIAamp Blood Maxi Kit* amplifiziert. Dafür wurden folgende Primer verwendet:

DRD2-1 (5'GAC TGG CGA GAC GGT GAG GAC CC 3')
DRD2-2 (3'TGC GCG CGT GAG GCT GCC GGT TCG GC 5')

Nachfolgend wurde 100 ng DNA und je 1,25 µM der beiden Primers sowie 0,2 mM dNTP-Mix und 0,2 Units Hot Star Taq Polymerase und H₂O gemischt. Zunächst erfolgte im Cyclyer eine einminütige Denaturierung der doppelsträngigen DNA bei 95°C. Anschließend folgten 40 Zyklen bestehend jeweils aus Denaturierung bei 94°C für eine Minute, Anlagerung des Primer bei 68°C für eine Minute sowie bei 72°C für eine Minute die Polymerisationsphase. Als letztes folgte noch bei 72°C für sieben Minuten eine zusätzliche Polymerisationsphase.

10 µl PCR-Produkte wurden bei 37°C über Nacht zusammen mit 0,2 µl Mva I (Bst N I) Restriktionsendonuklease verdaut.

Zum Schluss erfolgte eine Trennung des Amplifikationsproduktes durch Elektrophorese in einem 3,5% Agarosegel. Durch Zugabe von Ethidiumbromid wurden die Banden unter UV-Licht sichtbar gemacht.

4 Statistische Methoden

In der vorliegenden Studie beziehen sich die angegebenen Häufigkeiten auf jeweils 134 Patienten, (davon 103 Männer und 31 Frauen) und werden in Prozent angegeben. Ein großer Teil der Auswertung erfolgte deskriptiv. Ziel der deskriptiven Statistik ist es, die Daten zusammenzufassen, um sie dann übersichtlich darstellen zu können.

Es wurde das Computer-Programm *Statistical Package for Social Science* (SPSS) verwendet. Über die Varianzanalyse (ANOVA; *Analysis of Variance*) (Hartung 1999) wurde der Einfluss der Ausprägung eines oder mehrerer Merkmale auf ein bzw. mehrere abhängige Merkmale geprüft.

Darüber hinaus wurde der χ^2 -Test von Pearson und gegebenenfalls der exakte Test von Fisher verwendet.

Mittels der 2x2-Kontingenztafel oder Vierfeldertafel wird gleichzeitig die Beobachtung zweier Ereignisse erfasst. Auf ihrer Grundlage ist es möglich zu entscheiden, ob die betrachteten Ereignisse voneinander abhängig oder unabhängig sind. Bei einem

Stichprobenumfang $n > 60$ ist der Test nach Pearson geeignet, bei einer kleineren Fallzahl eignet sich der exakte Test nach Fisher.

Als statistisch signifikant galt $p < 0,005$, als hochsignifikant galt $p < 0,001$.

Die Ergebnisse wurden zum Teil mit Berücksichtigung des Geschlechts getrennt und zum Teil ohne Geschlechtsberücksichtigung angegeben. Geschlechtsunterschiede werden nur dann angegeben, wenn sich Signifikanzen $p < 0,05$ gezeigt haben.

C ERGEBNISSE

1 Geschlechtsunterschiede

1.1 Patienten- und Beurteilerbogen

1.1.1 Allgemeine Auswertung

Die Häufigkeiten, die berechnet wurden, beziehen sich jeweils auf n = 134 Patienten. Davon waren 31 (23,1%) Frauen und 103 (76,9%) Männer.

1.1.2 Anzahl der erfüllten diagnostischen Kriterien der Alkoholabhängigkeit

Tabelle 1 zeigt die Anzahl der erfüllten diagnostischen Kriterien nach ICD10 und DSM IV.

Tabelle 1, Anzahl der erfüllten diagnostischen Kriterien nach ICD10 und DSM IV, Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern (\pm); n =134

	Mittelwert
ICD-10 (Patientenangaben)	4,9 (\pm 1,2)
DSM IV (Patientenangaben)	5,3 (\pm 1,5)
ICD-10 (Arztangaben)	5,4 (\pm 1,1)
DSM IV (Arztangaben)	6,0 (\pm 1,3)

Auffällig ist hier der Unterschied zwischen Fremd- und Selbstbeurteilung.

1.1.3 Vorliegen diagnostischer Kriterien der Alkoholabhängigkeit

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeiten erfüllter diagnostischen Kriterien nach ICD10 für die Alkoholabhängigkeit. Bezüglich des Kriteriums „Toleranzentwicklung“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,034$; $F=4,479$; $df=1$), wobei die Männer häufiger eine Toleranzentwicklung zeigten bzw. höhere Werte im Vergleich zu weiblichen Patienten erreichten.

Tabelle 2, Häufigkeiten erfüllter diagnostischen Kriterien für eine Alkoholabhängigkeit nach ICD-10, n =134

	Häufigkeiten im Patientenbogen	Häufigkeiten im Beurteilerbogen
Kontrollverlust	118 (88,7%)	125 (98,4%)
Entzugssymptome	109 (82,6%)	106 (82,8%)
Toleranzentwicklung	113 (85,6%)	121 (94,5%)
Schäden durch Alkohol	114 (85,7%)	121 (94,5%)
Starker Wunsch, Alkohol zu konsumieren	96 (72,2%)	116 (90,6%)
Soziale Folgen	87 (65,9%)	105 (82%)

1.1.4 Entwicklung der Alkoholabhängigkeit

Wie in Tabelle 3 dargestellt, zeigte sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied bezüglich des Alters beim Auftreten des ersten Rausches ($p=0,004$, $F= 8,658$, $df=1$), erstem Kontrollverlust ($p= 0,035$, $F 4,563$, $df=1$), der Toleranz ($p=0,002$, $F =10,425$, $df=1$) und beim Auftreten der ersten Entzugssymptomen ($p=0,041$, $F= 4,305$, $df=1$), wobei bei oben genannten Ereignissen die Frauen ein höheres Alter hatten.

Tabelle 3, Alter der Patienten bei den jeweiligen Ereignissen während der Entwicklung der Alkoholkrankheit [Jahre], Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern (\pm); n = 134

	Alter Gesamt	Alter Frauen	Alter Männer
Beginn des regelmäßigen Alkoholkonsums	17,7 ($\pm 6,6$)	19,6 ($\pm 7,0$)	17,1 ($\pm 6,5$)
Erster Rausch	19,0 ($\pm 6,5$)	22,1 ($\pm 8,4$)	18,0 ($\pm 5,5$)
Erster Kontrollverlust	27,1 ($\pm 11,2$)	31,1 ($\pm 10,9$)	26,0 ($\pm 11,0$)
Erste Toleranzentwicklung	29,6 ($\pm 10,3$)	35,1 ($\pm 10,1$)	28,0 ($\pm 9,8$)
Erste Entzugssymptome	33,5 ($\pm 9,8$)	37,0 ($\pm 8,9$)	32,4 ($\pm 9,9$)
Erste stationäre Behandlung	39,8 ($\pm 10,2$)	41,0 ($\pm 9,7$)	39,5 ($\pm 10,3$)

1.1.5 Positive Familienanamnese bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeiten in Patienten- und Beurteilerbogen bezüglich der Alkoholabhängigkeit in der Familie.

Tabelle 4, Alkoholabhängigkeit bei Verwandten 1. oder 2. Grades

	Häufigkeiten im Patientenbogen	Häufigkeiten im Beurteilerbogen
Alkoholabhängigkeit der Mutter	16 (12,3%)	8 (6,7%)
Alkoholabhängigkeit des Vaters	57 (43,8%)	47 (39,2%)
Alkoholabhängigkeit bei Verwandten 1. Grades	63 (48,5%)	49 (40,8%)
Alkoholabhängigkeit bei Verwandten 2. Grades	31 (23,8%)	7 (5,8%)

1.1.6 Diagnose „Chronisch mehrfach beeinträchtigte Alkoholabhängige“ (CMA)

1.1.6.1 Kriterium 1: Konsumerfahrung

Sowohl beim „Durchschnitt täglich“ ($p = 0,013$, $F = 6,366$, $df=1$), wie auch bei der „Rekordmenge“ im letzten Monat ($p = 0,009$, $F = 7,016$, $df=1$) zeigten sich signifikante bzw. hochsignifikante Geschlechtsunterschiede mit jeweils höheren Werten bei den Männern, vgl. Tabelle 5:

Tabelle 5, Trinkmenge in Gramm pro Tag während des Monats vor der stationären Aufnahme; Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern (\pm)

	Gesamt	Frauen	Männer
Durchschnitt täglich	226,2 ($\pm 106,7$)	183,2 ($\pm 91,6$)	238,9 ($\pm 107,9$)
„Rekordmenge“	319,2 ($\pm 129,1$)	263,4 ($\pm 98,4$)	334,9 ($\pm 132,7$)

Ausnahmslos alle Probanden verfügen also über Konsumerfahrung und erfüllten damit das Kriterium 1.

1.1.6.2 Kriterium 2: Behandlungserfahrung

Patienten in dieser Studie haben durchschnittlich 2,6 ($\pm 3,7$) Entgiftungen durchgeführt.

31 (24,4%) Patienten erfüllten somit das Kriterium 2.

1.1.6.3 Kriterium 3: Körperliche Erkrankungen

Tabelle 6 zeigt Erkrankungen, die in Zusammenhang mit einer Alkoholabhängigkeit angegeben wurden.

Tabelle 6, Erkrankungen in Zusammenhang mit Alkoholabhängigkeit

	Häufigkeiten
Fettleber	41 (41,4%)
Leberzirrhose	3 (2,6%)
Fettleberhepatitis	3 (2,5%)
Ösophagusvarizen	1 (1%)
Periphere Polyneuropathie	5 (5%)
Gastritis	25 (23,6%)
Pankreatitis	11 (9,9%)
Hyperlipidämie	43 (35,0%)
Hyperurikämie	24 (19,7%)
Potenzstörungen	11 (9,9%)
Kardiale Funktionsstörungen	1 (0,9%)
Megaloblastäre Anämie	19 (15,4%)
Thrombozytendepression	18 (14,8%)
Schädel-Hirn-Trauma	8 (6,5%)

Der dritte Kriteriumsbereich traf bei 99 (77,3%) unserer Probanden zu.

1.1.6.4 Kriterium 4: Soziale/ Rechtliche Situation

Lebensunterhalt: Die Patienten bestreiten ihren Lebensunterhalt aus der in Tabelle 7 aufgeführten Quellen.

Tabelle 7, Lebensunterhalt

	Häufigkeiten
Arbeitslosigkeit	39 (31,2%)
Rente wegen Erwerbsminderung	6 (4,8%)
Altersrente	5 (4,0%)
Sozialhilfe	3 (2,4%)
Gelegenheitsarbeiten	5 (4,0%)

Wohnen: 12 (9,4%) Patienten wiesen beeinträchtigte Wohnverhältnisse wie z. B. betreutes Wohnen oder Obdachlosigkeit auf.

Justitielle Belastung: 7 (5,6%) Patienten waren im Laufe ihres Lebens entweder mindestens 24 Monate in Haft oder mehr als fünfmal verurteilt.

Soziale Beziehungen: Über die Hälfte der befragten Probanden leben allein, ohne feste Partnerschaft, vgl. Tabelle 8:

Tabelle 8, Soziale und rechtliche Situation

	Häufigkeiten
Allein lebend	41 (33,6%)
Ohne feste Partnerschaft	17 (13,9%)
Überwiegend suchtbezogene Kontakte	7 (5,7%)

Bezüglich des Kriteriums „allein lebend“ zeigten sich signifikante Geschlechtsunterschiede ($p=0,001$; $F= 10,667$; $df=1$), wobei 41,1% der Männern aber nur 7,4% der Frauen angaben, alleine zu wohnen.

64 (59,3%) der Patienten erfüllten das Kriterium 4.

1.1.7 Rauchen

107 Patienten waren tägliche Raucher. Die Anzahl der im Durchschnitt am Tag gerauchten Zigaretten lag bei 23,4 ($\pm 10,5$).

1.1.8 Aggressives Verhalten

Tabelle 9 zeigt Häufigkeiten für Selbst- und Fremdschädigendes Verhalten nach Patienten- und Beurteilerbogen:

Tabelle 9, Selbst- und Fremdschädigendes Verhalten

	Häufigkeiten im Patientenbogen	Häufigkeiten im Beurteilerbogen
Suizidgedanken	55 (41,4%)	29 (23,4%)
Selbstschädigendes Verhalten ohne Suizidabsicht		110 (87,3%)
Selbstschädigendes Verhalten mit Suizidabsicht		12 (9,5%)
Selbstschädigendes Verhalten nur unter Alkoholeinfluss		4 (3,2%)
Verbale Aggression	42 (31,8%)	14 (11,3%)
Verbale Aggression nur unter Alkoholeinfluss	57 (43,2%)	22 (17,7%)
Tätliche Aggression	8 (6,4%)	6 (4,8%)
Tätliche Aggression nur unter Alkoholeinfluss	25 (20,0%)	14 (11,3%)

1.1.9 Der Münchner Alkoholismustest (MALT)

In der Tabelle 10 werden die Mittelwerte der Summenwertbildung im MALT-Fragebogen erfasst.

Tabelle 10, , Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern (\pm)

	Mittelwert Gesamt
MALT - Selbstbeurteilungsteil	17,2 ($\pm 4,1$)
MALT - Gesamt	26,4 ($\pm 8,4$)

Bei einem Gesamtwert ab 11 Punkten wird die Diagnose „Alkoholismus“ gestellt.

1.2 Testverfahren

1.2.1 SKID II

Tabelle 11 stellt die in unseren Daten dokumentierten Persönlichkeitsstörungen dar, die mittels SKID-Fragebogen erfasst wurden.

Tabelle 11, SKID-Persönlichkeitsstörungen

	Häufigkeiten
Selbstunsicher	30 (26,1%)
Dependent	17 (14,8%)
Zwanghaft	82 (73,2%)
Negativistisch	32 (27,8%)
Depressiv	25 (21,7%)
Paranoid	45 (39,1%)
Schizotypisch	42 (36,5%)
Schizoid	42 (36,5%)
Histrionisch	16 (36,5%)
Narzisstisch	39 (33,9%)
Borderline	55 (47,8%)
Antisozial	26 (22,8%)

Bei der Persönlichkeitsstörung „schizoid“ zeigten sich signifikante Geschlechtsunterschiede ($p=0,001$; $F=12,044$; $df=1$). Bei den Männern wurde sie in 44,9% der Fälle diagnostiziert, bei den Frauen aber nur in 7,7%.

1.2.2 TCI

Die Auswertung des TCI ergab die in Tabelle 12 dargestellten Werte:

Tabelle 12 TCI-Fragebogen

	Mittelwerte
Neugierigkeit (NS)	51,4($\pm 15,4$)
Vorsichtigkeit (HA)	50,8($\pm 19,8$)
Abhängigkeit von Belohnungen (RD)	61,7($\pm 15,2$)
Selbstlenkungsfähigkeit (SD)	62,7($\pm 18,6$)
Kooperativität (C)	73,1($\pm 15,3$)
Selbsttranszendenz (ST)	37,9($\pm 19,8$)

1.2.2.1 Dimensionen des Temperaments

In Tabelle 13 werden die Mittelwerte für die Dimension „Neugierigkeit“ bei beiden Geschlechtern dargestellt. Für die Subskala „korrekt vs. ungezwungen“ fand sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p=0,015$; $F=6,155$; $df=1$) mit höheren Werten bei den Männern.

Tabelle 12, Mittelwerte in Prozent (%) bezüglich der Dimension „Neugierigkeit“ und der dazugehörigen Subskalen.

	Mittelwert Gesamt	Mittelwert Frauen	Mittelwert Männer
Neugierigkeit	20,5(±6,2)	19,2(±6,8)	20,9(±5,9)
aufgeschlossen	5,6(±2,4)	6,2(±2,4)	5,4(±2,4)
Impulsive	4,8(±2,5)	4,4(±2,6)	4,9(±2,5)
Großzügig	5,6(±2,4)	4,8(±2,3)	5,8(±2,3)
Ungezwungen	4,6(±2,0)	3,7(±2,1)	4,8(±1,8)

1.2.2.2 Dimensionen des Charakters

Es ergaben sich statistisch signifikante Geschlechtsunterschiede bei folgenden Merkmalen: „Selbstlenkungsfähigkeit“ ($p=0,026$; $F=5,126$; $df=1$); „Zweckdienlich“ ($p=0,023$; $F=5,354$; $df=1$); „Selbstzufrieden“ ($p=0,013$; $F=6,349$; $df=1$) jeweils mit höheren Werten bei den Frauen, vgl. Tabelle 14.

Tabelle 13, Mittelwerte in Prozent (%) bezüglich der Dimension „Selbstlenkungsfähigkeit“ und deren Merkmale.

	Mittelwert Gesamt	Mittelwert Frauen	Mittelwert Männer
Selbstlenkungsfähigkeit	27,6(±8,2)	30,8(±6,3)	26,7(±8,4)
Zuverlässig	4,7(±2,1)	5,0(±1,7)	4,6(±2,2)
Zweckdienlich	5,3(±1,8)	6,0(±1,6)	5,1(±1,9)
Einfallsreich	3,0(±1,6)	3,4(±1,7)	2,8(±1,6)
Selbstzufrieden	7,3(±2,5)	8,4(±2,2)	7,9(±2,7)
Diszipliniert	7,3(±2,6)	7,0(±2,5)	7,1(±2,6)

1.2.3 NEO-FFI

Im Hinblick auf das Merkmal „Offenheit für Erfahrung“ zeigte sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p=0,039$; $F=4,363$; $df=1$) mit höheren Werten bei den weiblichen Patienten. Tabelle 15 zeigt Gesamtmittelwerte sowie nach Geschlecht getrennt bezüglich verschiedener Persönlichkeitsdimensionen.

Tabelle 14, Mittelwerte in Prozent bezüglich der Persönlichkeitsdimensionen, Standardabweichung in Klammern (\pm);

	Mittelwert Gesamt	Mittelwert Frauen	Mittelwert Männer
Neurotizismus	51,1(\pm 14,5)	52,6(\pm 15,2)	50,7(\pm 14,4)
Extraversion	53,8(\pm 13,5)	56,1(\pm 14,1)	53,1(\pm 13,4)
Offenheit für Erfahrung	57,1(\pm 13,7)	62,0(\pm 12,7)	55,7(\pm 13,7)
Verträglichkeit	60,3(\pm 12,1)	62,5(\pm 9,8)	59,6(\pm 12,7)
Gewissenhaftigkeit	66,8(\pm 14,6)	69,3(\pm 12,1)	66,1(\pm 15,2)

1.2.4 LCRR

Anhand des LCRR-Fragebogens wurde die Stärke des „Craving“ der Befragten in den letzten acht Tagen vor der stationären Aufnahme beurteilt. Auf einer visuellen Analogskala auf der die Stärke des „Craving“ von 0 (= „starke Abneigung gegen Alkohol“) bis +100 (= „wahnsinnige Lust auf Alkohol“) gekennzeichnet ist, lag der Mittelwert bei 17,7 (Standardabweichung bei 20,5)

1.2.5 WURS

Als auffällig gilt im WURS-Fragebogen ein Summenscore > 90. Der Mittelwert der erreichten Punkte lag bei 71,2 (\pm 24,6).

1.2.6 KAZ-35

Tabelle 16 zeigt Mittelwerte der Zuversicht der Patienten in abstinentgefährdeten Situationen.

Tabelle 15, Zuversichtsprofil für die vier Skalen, Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern (\pm)

	Mittelwert
unangenehme Gefühle	75,8 (\pm 21,0)
Gedanken an das Austesten der eigenen Kontrollmöglichkeit	70,1(\pm 28,4)
sozialer Druck	80,6(\pm 22,8)
angenehme Gefühle	87,0(\pm 17,1)

1.2.7 BFPE

In Tabelle 17 werden die Häufigkeiten der Bindungsstile, die mittels BFPE Fragebogen ermittelt wurden aufgeführt.

Tabelle 16, Häufigkeit der Bindungsstile

	Häufigkeiten
vermeidend– verschlossen	46 (39,7%)
vermeidend – kooperativ	6 (5,2%)
sicher	12 (10,3%)
ambivalent– anklammernd	36 (31,0%)
ambivalent – verschlossen	16 (13,8%)

Für den „vermeidend-kooperativen“ Bindungstyp zeigten sich signifikante Geschlechtsunterschiede ($p=0,29$, $df=1$, $F= 5,169$). Dabei wiesen 14,3% der Frauen, aber nur 2,3% der Männer diesen Bindungstyp auf.

1.2.8 MWT-B

Der Mittelwert des Intelligenzquotienten der untersuchten Patienten lag bei 105,7 ($\pm 15,0$).

2 Genetik

2.1 Genotypverteilung

Die Genotypverteilung stellt sich wie folgt dar, vgl. Tabelle 18:

Tabelle 17, Genotypverteilung

	Häufigkeit
Ins/Ins	101 (78,3%)
Del/Del	2 (1,6%)
Ins/Del	26 (20,2%)

2.2 Allelverteilung

Bei unserem Patientenkollektiv fand sich folgende Allelverteilung:

141C Ins-Allel: 88,4% des Patientenkollektivs

141C Del-Allel: 11,7% des Patientenkollektivs

2.2.1 Trinkmenge in Gramm Ethanol pro Tag und Rekordmenge in den letzten 30 Tagen

Tabelle 19 zeigt die täglich konsumierte sowie die Rekordmenge im Zeitraum der letzten 30 Tage in Gramm Alkohol bei den Ins- und Del-Trägern.

Tabelle 18, Alkoholmenge in Gramm, Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern (\pm)

	Gramm Alkohol Täglich	Gramm Alkohol Rekord in den letzten 30 Tagen
Ins- Allel	218,7(\pm 99,4)	311,4(\pm 121,2)
Del- Allel	269,0(\pm 145,3)	361,0(\pm 128,0)

Hier war ein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich der konsumierten Alkoholmenge zwischen den Ins- und Del-Allel-Trägern zu verzeichnen, wobei die Del-Allel-Träger jeweils höhere Mengen Alkohol konsumierten:

„Gramm Alkohol, täglich“($p=0,017$; $F=5,785$; $df=1$)

„Gramm Alkohol, Rekord in den letzten 30 Tagen“($p=0,05$; $F=3,884$; $df=1$)

2.3 Testverfahren

2.3.1 NEO-FFI

Tabelle 20 zeigt die Mittelwerte verschiedener Persönlichkeitsdimensionen jeweils bei den Ins- und Del Allel-Trägern.

Tabelle 19, Mittelwerte verschiedener Persönlichkeitsdimensionen bei Ins- und Del Allel-Trägern, Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern (\pm)

	Neurotizismus	Extraversion	Offenheit für Erfahrung	Verträglichkeit	Gewissenhaftig- keit
Ins- Allel	51,0(\pm 14,0)	53,4(\pm 13,6)	56,6(\pm 13,2)	61,4(\pm 11,0)	67,4(\pm 14,4)
Del- Allel	51,4(\pm 16,3)	56,2(\pm 13,2)	59,4(\pm 14,5)	57,9(\pm 15,4)	61,4(\pm 16,3)

Träger des Ins-Allels zeigten hier eine signifikant höhere Gewissenhaftigkeit ($p=0,047$; $F=3,985$, $df=1$).

2.3.2 SKID-II

Bei Vorliegen eines Ins-Allels zeigte sich signifikant häufiger eine histrionische Persönlichkeitsstörung ($p=0,008$, $df=1$, $F=6,869$) bei folgender Häufigkeitsverteilung: Ins-Allel 20 (71,4%) und Del-Allel 8 (28,6%); $p=0,008$, $df=1$, $F=6,869$.

2.3.3 BFPE

Bei Vorliegen eines Ins-Allels zeigte sich signifikant häufiger ein „ambivalent-verschlossenes“ Bindungsmuster ($p=0,11$, $df=1$, $F=6,362$) bei folgender Häufigkeitsverteilung: Ins-Allel 21 (75,0%), Del-Allel 7 (25,0%),

2.3.4 WURS

Im WURS-Summenscore zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten Allele.

3 Cloninger

3.1 Diagnostische Kriterien für eine Alkoholabhängigkeit

3.1.1 Patientenbogen

Bei den Typ-2-Alkoholikern zeigten sich statistisch signifikant häufiger „Toleranzentwicklung“ ($p=0,010$; $df=1$, $F=6,687$) sowie „negative soziale Folgen“ ($p=0,33$, $df=1$, $F=4,559$), vgl. Tabelle 21. So sind von allen Patienten, die eine Toleranzentwicklung zeigen, fast Zweidrittel Typ-2-Alkoholiker (64,3%) und nur ein gutes Drittel (35,7%) gehört dem Typ-1 an. Eine sehr ähnliche Verteilung zeigt sich auch für das Merkmal „Soziale Folgen“.

Tabelle 20, Der Unterschied zwischen Typ-1- und Typ-2-Alkoholikern bezüglich „Toleranzentwicklung“ und „soziale Folgen“

	Toleranzentwicklung	Soziale Folgen
Typ-1-Alkoholiker	35 (35,7%)	27 (34,6%)
Typ-2-Alkoholiker	63 (64,3%)	51 (65,4%)

Bezüglich der unten genannten Kriterien konnten erwartungsgemäß hoch signifikante Zusammenhänge gefunden werden ($p < 0,01$), wobei auffällig war, dass die Typ-2-Alkoholiker ein signifikant niedrigeres Lebensalter bei den Schlüsselereignissen hatten, vgl. Tabelle 22.

Tabelle 21, Altersunterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Alkoholikern bezüglich Ereignisse in der Entwicklung der Alkoholabhängigkeit, Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern (\pm)

Alter	Signifikanz	Typ I-Alkoholiker	Typ-2-Alkoholiker
Beginn Konsum	keine	18,6 ($\pm 8,5$)	16,6 (4,0)
Beginn Rauschgift	$p < 0,001$, $F = 10,861$, $df = 1$	21,3 ($\pm 9,1$)	17,4 (3,4)
Beginn Kontrollverlust	$p < 0,001$, $F = 151,425$, $df = 1$	37,0 ($\pm 9,7$)	20,1 (5,3)
Beginn Toleranzentwicklung	$p < 0,001$, $F = 66,918$, $df = 1$	37,2 ($\pm 9,4$)	24,3 (7,0)
Beginn Entzugssymptome	$p < 0,001$, $F = 22,999$, $df = 19$	38,1 (8,8)	29,5 (8,6)
Beginn Behandlung	$p < 0,001$, $F = 20,927$, $df = 1$	44,5 (8,8)	36,4 (10,0)

In Bezug auf den Lebensunterhalt und suizidales Verhalten ergeben sich Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Alkoholikern wie in Tabelle 23 dargestellt:

Tabelle 22, Der Unterschied zwischen Typ-1- und Typ-2-Alkoholikern bezüglich Arbeitslosigkeit und Suizidgedanken

	Arbeitslosigkeit	Suizidgedanken
Typ-1-Alkoholiker	8 (21,1%)	6 (23,1%)
Typ-2-Alkoholiker	30 (78,9%)	20 (76,9%)
Gesamt	38 (32,2%)	26 (22,0%)

Unter den Typ-2-Alkoholikern waren signifikant häufiger Arbeitslose als bei den Typ-1-Alkoholikern ($p = 0,03$, $df = 1$, $F = 8,946$).

Im Patientenbogen gaben 76,9% der Typ-II-Alkoholiker, aber nur 23,1% der Typ-I-

Alkoholkranken an, über Suizid nachgedacht zu haben ($p=0,039$, $df=1$, $F 4,281$).

3.2 Testverfahren

3.2.1 KAZ-35

Wie in Tabelle 24 dargestellt, zeigen unsere Daten statistisch signifikante Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Alkoholikern bezüglich der Skalenwerte „unangenehme Gefühle“ und „sozialer Druck“. Hier bedeuten „0“ Skalenpunkte, dass die untersuchte Person überhaupt nicht zuversichtlich ist, in der geschilderten Situation dem Trinken widerstehen zu können, wobei „100“ eine maximale Widerstehenszuversicht bedeutet.

Tabelle 23, Unterschiede zwischen Typ-1 und Typ-2 Alkoholikern bezüglich diverser Skalenwerte, Mittelwerte und Standardabweichung in Klammern (\pm)

	Mittelwert „Unangenehme Gefühle“	Mittelwert „Austesten Trinkkontrolle“	Mittelwert „Sozialer Druck“	Mittelwert „Angenehme Gefühle“
Typ-1- Alkoholiker	81,3($\pm 17,9$)	76,3($\pm 25,5$)	88,5($\pm 15,9$)	90,2($\pm 13,0$)
Typ-2- Alkoholiker	73,5($\pm 22,8$)	66,9($\pm 30,2$)	77,4($\pm 24,5$)	86,9($\pm 17,3$)
Signifikanz	$p=0,048$ $F=3,992$; $df=1$	Keine Signifikanz	$p=0,006$; $F=7,804$; $df=1$	Keine Signifikanz

3.2.2 WURS

Tabelle 25 zeigt den Unterschied zwischen Typ-1 Alkoholikern und Typ-2 Alkoholikern bezüglich der WURS-Ergebnisse. Typ-2-Alkoholiker erreichten im Vergleich zu Typ-1-Alkoholikern. ($p=0,048$; $F=3,991$; $df=1$) statistisch signifikant eine höhere Punktzahl im WURS-Fragebogen.

Tabelle 24, Mittelwerte der WURS-Ergebnisse bei Typ1- und Typ2-Alkoholikern

	Mittelwert
Typ-1-Alkoholiker	66 ($\pm 25,3\%$)
Typ-2-Alkoholiker	75,4 ($\pm 33,8\%$)
Gesamt	71,5 ($\pm 24,8\%$)

3.2.3 SKID-II

Tabelle 26 zeigt die in SKID-II gefundenen Persönlichkeitsunterschiede zwischen Typ1-

und -2-Alkoholikern:

Tabelle 25, Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Alkoholikern bezüglich Persönlichkeitscharakteristika bzw. Persönlichkeitsstörungen

	Häufigkeit "zwanghaft"	Häufigkeit "schizotyp"	Häufigkeit "borderline"	Häufigkeit "antisozial"
Typ-1- Alkoholiker	37 (50%)	12 (30,8%)	16 (32,7%)	5 (20,8%)
Typ-2- Alkoholiker	37 (50%)	27 (69,2%)	33 (67,3%)	19 (79,2%)
Gesamt	74 (71,2%)	39 (37,5%)	49 (47,1%)	24 (23,3%)

Hier waren die Unterschiede zwischen Typ-1 und -2 statistisch signifikant bei den Merkmalen: "zwanghaft" ($F=4,735$, $df=1$, $p=0,30$), „schizotyp“ ($F=3,972$, $df=1$, $p=0,046$) „borderline“ ($F=4,254$, $df=1$, $p=0,039$), antisozial ($F=6,125$, $df=1$, $P=0,13$), mit jeweils höheren Werten bei den Typ-2-alkoholkranken Patienten.

3.2.4 Genetik

Die Unterschiede in der Allelverteilung bei Typ-1- und Typ-2-Alkoholikern waren nicht signifikant.

D DISKUSSION

1 Geschlecht

1.1 Verteilung männlicher und weiblicher Probanden

Insgesamt nahmen an dieser Studie 134 Patienten, die sich in stationärer Therapie befanden, teil. Davon waren 31 Frauen (23,1%) und 103 (76,9%) Männern.

Während vor 40 Jahren das Verhältnis zwischen alkoholabhängigen Männern und Frauen noch auf 10:1 geschätzt wurde (DHS 2006), schätzt die *Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen* heute, dass in der Bundesrepublik etwa ein Drittel der Alkoholkranken weiblich sind. Der Anteil der weiblichen Patienten in den stationären Einrichtungen liegt diesen Untersuchungen zufolge etwa bei 25% (Feuerlein et al. 1999). Unsere Ergebnisse bestätigen also in dieser Hinsicht die einschlägige Literatur.

Der niedrige Anteil der in stationärer Behandlung befindlichen Frauen entspricht dem bekannten Phänomen, dass Frauen seltener Suchtkrankenhilfe in Anspruch nehmen (Murphy et al. 2000). Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger Gesundheitsvorsorge in Anspruch nehmen und häufiger Unterstützung in Problemsituationen annehmen als Männer“ und normalerweise ein ausgeprägteres und umsichtigeres Gesundheitsverhalten an den Tag legen (vgl. z.B. Kirshner 1978) interpretieren wir dies als Ausdruck der Hypothese, dass sie negativen sozialen Reaktionen bezüglich Betrunkenheit in der Öffentlichkeit ausgesetzt sind und bei ihnen Schuld- und Schamgefühle dominieren (Vogelgesang 2007). Desweiteren stoßen sie sehr viel häufiger als Männer auf Widerstand in ihrer Familie, wenn sie den Wunsch äußern, sich behandeln zu lassen. Männer erhalten in analoger Situation dagegen häufiger Unterstützung von ihren Ehefrauen (Beckmann 1984).

1.2 Patienten- und Beurteilerbogen

Nach Angaben der Patienten im Patientenbogen erfüllten diese nach ICD-10 durchschnittlich 4,9 ($\pm 1,2$) und nach DSM-IV 5,3 ($\pm 1,5$) diagnostische Kriterien der

Alkoholabhängigkeit. Im Beurteilerbogen dagegen liegen die Angaben nach ICD-10 im Durchschnitt bei 5,4 ($\pm 1,0$) und nach DSM-IV bei 6,0 ($\pm 1,3$) deutlich höher.

Offensichtlich schätzten sich die Patienten im Patientenbogen im Hinblick auf das Vorliegen verschiedener diagnostischer Kriterien selbst weniger streng ein, als dies die Ärzte taten. Diese Inkonsistenzen lassen sich dadurch erklären, dass die Betroffenen ihre Krankheit nicht akzeptieren und ihr Problem zumeist herunterspielen. Die Aussagen der Probanden im Patientenbogen könnten demnach durch das Prinzip der „Abwehr“ beeinflusst sein. „Abwehr“ ist als Resultat der Verarbeitung bedrohlicher Informationen definiert und lässt sich durch zwei miteinander konkurrierende theoretische Ansätze erklären: Ansatz 1 erklärt die Abwehr als Vermeidung und Lösung von Dissonanz in Form einer Erhöhung des Selbstwerts. Indem Personen ihren Selbstwert erhöhen, vermeiden sie, sich als schwach, süchtig und abhängig wahrzunehmen (Stahlberg et al. 1985).

Ein alternativer Erklärungsansatz wäre, dass einzelne der diagnostischen Kriterien von den Patienten subjektiv abweichend gedeutet werden. Während z.B. die Einschätzung der Entzugssymptome bei Ärzten und Patienten ähnlich ausfällt, wird der Kontrollverlust von den Patienten deutlich seltener als zutreffend eingeschätzt.

1.3 Geschlechtsspezifische Aspekte in der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit

Bei unseren Probanden, begann der Alkoholkonsum im Durchschnittsalter von 17,7 Jahren ($\pm 6,6$); bei den Frauen in einem Durchschnittsalter von 19,6 ($\pm 7,0$) und bei den Männern mit durchschnittlich 17,1 ($\pm 6,5$) Jahren. Hier zeigte sich allerdings aufgrund der großen Schwankungsbreite kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Das erste Rauscherlebnis liegt im Durchschnitt im Alter von 19 ($\pm 6,5$) Jahren. Hier zeigten sich bei den Männern und Frauen signifikante Geschlechtsunterschiede ($p < 0,05$), wobei die Frauen mit 22,1 ($\pm 8,4$) Jahren gegenüber den Männern, die mit 18 Jahren ($\pm 5,5$) ihren ersten Rausch angegeben haben, deutlich älter waren.

Einen erstmaligen Kontrollverlust gaben die Patienten im Alter von 27,1 ($\pm 11,1$) an.

Auch hier sind signifikante Geschlechtsunterschiede ($p < 0,05$) zu konstatieren: die Frauen waren mit 31,1 Jahren ($\pm 10,9$) im Vergleich zu Männern mit 25,9 ($\pm 11,0$) deutlich älter.

Bezüglich der Kriterien „Toleranzentwicklung“ und „Entzugerscheinungen“ konnten wir ebenfalls signifikante Geschlechtsunterschiede ($p < 0,05$) nachweisen. Im Alter von durchschnittlich 29,6 Jahren ($\pm 10,2$) zeigte sich bei den Patienten eine erstmalige Toleranzentwicklung, wobei die Frauen bei diesem Schlüsselereignis mit einem Durchschnittsalter von 35,1 ($\pm 10,1$) deutlich älter waren als die männlichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 28 ($\pm 9,8$) Jahren. Erste Entzugerscheinungen zeigten sich bei den Patienten in unserer Studie im Durchschnittsalter von 33 Jahren ($\pm 9,8$), die erste Behandlung wurde aber erst mit durchschnittlich 40 Jahren ($\pm 10,2$) durchgeführt. Bei der ersten stationären Behandlung waren die Frauen durchschnittlich 1,5 Jahre älter als die Männer, hier zeigte sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied mehr.

Die oben genannten Ergebnisse stehen im Einklang mit der von Piazza et al. (1989) durchgeführten Studie, die geschlechtsspezifische Altersunterschiede zum Beginn der oben aufgeführten Schlüsselereignisse untersuchten. Die Autoren fanden signifikante Unterschiede für den Beginn des Alkoholkonsums (bei uns nicht signifikant) sowie beim erstmaligem Auftreten eines Rausches. Hier sind auch in unserer Studie Männer signifikant jünger als die weiblichen Patientinnen. Auch Schuckit et al. (1998) fanden in einer Befragung von 1.000 alkoholkranken Frauen und 2.000 alkoholkranken Männern, dass bei den weiblichen Probanden eine bis zwei Jahre spätere Manifestation von Alkoholproblemen auftritt.

Eine von Diehl et al. (2007) durchgeführte Studie, die 106 alkoholranke Männer und 106 Frauen untersuchte, zeigte ähnliche Ergebnisse. Das Alter bei der stationären Aufnahme war zwar für beide Geschlechter annähernd gleich; in Bezug auf die Zeitspanne zwischen Beginn des regelmäßigen Konsums und Beginn der Abhängigkeit sowie zwischen Beginn der Alkoholabhängigkeit und der ersten stationären Aufnahme war der Zeitraum bei den weiblichen Probanden jedoch signifikant kürzer als bei Männern.

Zudem sind die von Wodarz et al. (2003) dokumentierten Ergebnisse mit unserer Studie kompatibel; auch die dort untersuchten Frauen sind beim ersten Rausch, beim ersten Kontrollverlust sowie bei Auftreten von Entzugserscheinungen und beim Aufsuchen der ersten Behandlung statistisch signifikant älter als die Männer.

Frauen werden zwar später als Männer alkoholabhängig, der weitere Krankheitsverlauf ist jedoch im Allgemeinen kürzer und rascher und somit destruktiver und prognostisch ungünstiger („Teleskop-Phänomen“, vgl. Piazza et al. 1989). Außerdem entwickeln sich bei Frauen in einem kürzeren Zeitraum psychische und körperliche Folgeschäden (Greenfield 2002, Mann et al. 2005).

1.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Trinkmenge

Bei den von uns untersuchten Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,009$) zwischen beiden Geschlechtern bezüglich der angegebenen „Rekordmenge“ in g Ethanol angegeben. Sie betrug bei den Männern 334,9 ($\pm 132,7$) g gegenüber 263,4 ($\pm 98,4$) g bei den weiblichen Patienten. Die durchschnittliche täglich getrunkene Menge an Alkohol lag bei den Männern ebenfalls höher als bei den Frauen; hier zeigte sich aber keine Signifikanz.

Damit untermauern unsere Befunde anhand einer größeren Stichprobe die Studie von Wodarz et al. (2003), die ebenfalls einen signifikanten Geschlechtsunterschied bezüglich der „Rekordmenge“ sowie zusätzlich der „durchschnittlichen Trinkmenge“ fanden. Diese Ergebnisse lassen sich zum Teil mithilfe der metabolischen und physiologischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen erklären. Aufgrund des geringeren Körperwassergehaltes bei Frauen wird bei äquivalenter Trinkmenge eine höhere Konzentration an Alkohol gespeichert (Thomason 2000). Darüber hinaus findet sich bei Frauen eine niedrigere Aktivität der Alkoholdehydrogenase im Magen und ein geringerer First-pass-Metabolismus (Frezza et al. 1990).

1.5 Familienanamnese

43,8% der Patienten in unserer Studie gaben an, dass ihr Vater alkoholabhängig ist oder war. Dagegen sprachen nur 12,3 % von einer Alkoholabhängigkeit der Mutter.

Bei 23,8% der Verwandten 2. Grades gaben die Patienten eine Alkoholabhängigkeit an, im Beurteilerbogen lagen die Angaben bei nur 5,8%. Da diese Angaben deutlich höher als die der Allgemeinbevölkerung liegen (2% der Frauen, 5% der Männer), spiegelt sich hier die bekannte genetische Komponente wider, die bei der Entstehung einer Alkoholabhängigkeit eine Rolle spielt. Im Beurteilerbogen schätzte der Arzt die Alkoholabhängigkeit bei den Vätern mit 39,2% und bei den Müttern mit 6,7% niedriger ein. Als Erklärung für die unterschiedlichen Angaben kommt einerseits eine abweichende Interpretation der Diagnose der Alkoholabhängigkeit in Frage, zum anderen aber auch eine größere Offenheit und Ehrlichkeit des Patienten beim Ausfüllen des Patientenbogens; da es sich hier ja nicht um die Einschätzung der eigenen Abhängigkeitserkrankung handelt und daher das in Kapitel 1.2 beschriebene nivellierende Prinzip der „Abwehr“ nicht greift.

Nach Merikangas (1990) sind 25% der Väter und 5% der Mütter der alkoholabhängigen Untersuchten ebenfalls alkoholkrank. Das relative Risiko einer Alkoholerkrankung bei männlichen Verwandten ersten Grades eines Alkoholabhängigen ist dabei größer als bei weiblichen Verwandten ersten Grades. Die von Godwin et al. (1973) durchgeführte Studie untersuchte 96 weibliche und 133 männliche Personen, die 6 Wochen nach Geburt zur Adoption freigegeben wurden. Alle Kinder wurden von nicht alkoholkranken Paaren adoptiert. Die untersuchten Personen (55 Männer, 49 Frauen) hatten mindestens einen Elternteil alkoholabhängig. Als Ergebnis dieser Studie kam heraus, dass sich bei 18% der Adoptierten mit positiver Familienanamnese und nur bei 5% der Kontrollpersonen selbst eine Alkoholabhängigkeit entwickelte. Auch nach einer älteren Studie von Cotton (1979) werden 30 bis 50% der Kinder aus Suchtfamilien selbst im Laufe ihres Lebens alkoholkrank. Es zeigte sich, dass bei durchschnittlich 31% der untersuchten Alkoholabhängigen beide Elternteile ebenfalls alkoholabhängig waren. Des Weiteren war bei 27% der Fälle der Vater und in 5% die Mutter alkoholabhängig.

Eine Nikotinabhängigkeit wurde nach Patientenschätzung bei Verwandten 1. Grades mit

62,7% und bei Verwandten 2. Grades mit 31% angegeben. Dieses Ergebnis erscheint durchaus plausibel, da es bei Verwandten 2. Grades annähernd dem Rauchverhalten in der Allgemeinbevölkerung entspricht. Nach Angaben der *Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen* 2007 liegt der Anteil regelmäßiger Raucher an der deutschen Allgemeinbevölkerung bei 31,9%; 35,8% der Männer und 27,8 % der Frauen sind Raucher. 7,3% der Deutschen sind nikotinabhängig, und zwar 8,3% der Männer und 6,2 % der Frauen. Der überproportional hohe Anteil der Raucher bei den Angehörigen 1. Grades könnte mit der hohen Raucherquote bei Suchtkranken allgemein, und auch in der eigenen Stichprobe erklärbar sein.

1.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede im sozialen Umfeld

In unserer Studie haben signifikant häufiger Männer angegeben, alleine zu wohnen. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Frauen eher heimlich trinken und ihren Alkoholkonsum auch in der eigenen Familie verheimlichen, weswegen es bei ihnen seltener zu Trennungen kommt. Nach Bauer und Hasenöhl (2000) erscheint das Risiko für weibliche Alkoholabhängige für eine soziale Desintegration bis zum Verlust der Wohnung geringer zu sein im Vergleich zu Männern. Desweiteren stellt Wohnungslosigkeit einen anerkannten Risikofaktor für den Teufelskreis des Alkoholismus dar. Dabei liegt die Anzahl der Alkoholiker unter Obdachlosen in Deutschland bei bis zu über 70 Prozent (Reker, Eikermann 1997).

1.7 Testverfahren

1.7.1 SKID II

Unsere Auswertung zeigte im SKID II-Fragebogen bezüglich der Persönlichkeitsstörungen einen signifikanten Geschlechtsunterschied bei „schizoid“ mit höheren Werten bei den Männern.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Patienten, die unter Alkoholabhängigkeit leiden, weitere psychische Störungen aufweisen. Verheul et al. (1995) beschrieb bei 44 % der Alkoholkranken gleichzeitig eine Persönlichkeitsstörung. Hintz (2004) berichtete, dass in

besonderem Maße affektive Störungen, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen wie antisoziale oder Borderline-Persönlichkeitsstörungen zu beobachten sind. Darüber hinaus berichtete er, dass die Frauen mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Angststörungen und affektiven Störungen neigen, während bei Männern eine antisoziale Persönlichkeitsstörung dominiert. Besonders in den angloamerikanischen Ländern wurde bei bis zu 50% der alkoholabhängigen Patienten eine antisoziale Persönlichkeitsstörung diagnostiziert (Buchholz et al. 2000). Regier et al. (1990) und Schneider et al. (2001) fanden, dass eine Angst- und Panikstörung bei bis zu einem Drittel der alkoholabhängigen Männer und bei zwei Drittel der alkoholabhängigen Frauen auftritt. Becker und Quinten (2003) kamen zu dem Ergebnis, dass bei alkoholkranken Patienten die Borderline- und depressive Persönlichkeitsstörung mit jeweils 13% am häufigsten vertreten sind. Danach folgten vermeidend-selbstunsichere, paranoide und zwanghafte Persönlichkeitsstörungen.

Eine von Grant et al. (2004) durchgeführte nationale epidemiologische Studie über Alkohol und verwandte Erkrankungen zeigte, dass 14,7% der Amerikaner mindestens eine Persönlichkeitsstörung aufweisen. Am häufigsten wurde wie in unserer Studie die zwanghafte Persönlichkeitsstörung mit 7,8% beschrieben, danach folgen paranoide (4,41%), antisoziale (3,63%), schizoide (3,13%), vermeidende (2,36%), histrionische (1,84%) und zuletzt dependente Persönlichkeitsstörungen mit (0,49%). Zugleich fanden die Autoren signifikante geschlechtsspezifische Zusammenhänge bei den Persönlichkeitsstörungen „vermeidend“, „dependent“ und „paranoid“ mit jeweils höheren Werten bei den Frauen sowie bei der „antisozialen“ Persönlichkeitsstörung mit höheren Werten bei den Männern. Sie fanden keine Geschlechtsunterschiede bei „zwanghaften“, „schizoiden“ und „histrionischen“ Persönlichkeitsstörungen.

Auch Echeburua et al. (2007) fanden in einer klinisch-epidemiologischen Studie, die die Häufigkeit und das Profil der Persönlichkeitstörungen bei 158 alkoholabhängigen Patienten und 120 psychiatrischen Patienten ohne Alkoholsucht und bei 103 Probanden aus der Allgemeinbevölkerung verglichen, dass sich bei 44,3% der Alkoholabhängigen vs. 21% der psychiatrischen Nicht-Alkoholikern mindestens eine Persönlichkeitsstörung zeigte, während dies bei der Normalbevölkerung nur in 6,8% der Fall ist. Auch diese

Studie identifizierte am häufigsten eine zwanghafte Persönlichkeitsstörung mit 12%, gefolgt von „antisozialen“, „paranoiden“, und „dependenten“ Persönlichkeitsstörungen.

Desweiteren unterstreicht Mellos (2010), dass nicht nur die antisoziale und Borderline-Persönlichkeitsstörung, auf die sich die Literatur hauptsächlich konzentriert, mit Alkoholabhängigkeit assoziiert ist; tatsächlich kann das ganze Spektrum von Persönlichkeitsstörungen betroffen sein.

In unseren Daten fanden wir am häufigsten eine zwanghafte Persönlichkeitsstörung; an zweiter Stelle folgte eine Borderline-Persönlichkeitsstörung mit 47,5%, danach paranoide (39,1%), schizoide und schizotypische Persönlichkeitsstörungen mit jeweils 36,5%.

Eine depressive Störung wurde nur bei 21,75% der Probanden beschrieben. Da diese Persönlichkeitsstörung hauptsächlich den alkoholabhängigen Frauen zugeschrieben wird, könnte der vergleichsweise geringe Anteil depressiver Störungen an der kleinen Fallzahl der in unserer Studie untersuchten Frauen liegen. Grundsätzlich ist die Vergleichbarkeit der tatsächlichen Prävalenzzahlen zwischen den einzelnen Untersuchungen dadurch eingeschränkt, dass unterschiedliche Gruppen (z.B. stationär Hilfesuchende in der vorliegenden Untersuchung vs. Repräsentativstichprobe) mit unterschiedlichen Untersuchungsinstrumenten (z.B. nur SKID-II-Fragebogen in der vorliegenden Untersuchung vs. SKID-II-Fragebogen plus SKID-Interview) untersucht wurden.

1.7.2 Temperament und Charakter, TCI

Nach Howard et al. (1997) sollten die Scores für „Neugierigkeit“ (NS) bei Alkoholabhängigen höher sein als bei Kontrollpersonen. In Bezug auf die Normwerte, die sich auf Mittelwerte einer Stichprobe mit 300 Probanden stützen, weisen unsere Patienten tatsächlich ebenfalls höhere Werte in der Skala „Neugierigkeit“ auf als die oben genannte Kontrollgruppe. Allerdings zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für das Merkmal „korrekt vs. ungezwungen“ erreichten die von uns untersuchten

Männer statistisch signifikant höhere Werte als die Frauen. Auch für das Merkmal „großzügig vs. genügsam“ erreichten Männer höhere Werte als die Frauen, hier zeigte sich aber lediglich ein Trend zur Signifikanz.

In der von Weijers et al. (1999) durchgeführten Studie mit 94 alkoholabhängigen Männern und Kontrollpersonen konnte kein erhöhter Wert für Neugierverhalten, jedoch ein hoch signifikanter Wert für die Skala „Belohnungsabhängigkeit“ gefunden werden. Dort beurteilten sich die befragten Alkoholismuspatienten selbst als weniger kontrolliert und weniger genügsam. Das Ergebnis war zwar auch dort nicht signifikant, bestätigte sich aber in der US-amerikanischen und der deutschen Normstichprobe. Es zeigte sich, dass die untersuchten Alkoholismuspatienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen eher dazu neigen, mit ihrem Geld, ihren Gefühlen sowie Energie verschwenderisch umzugehen. Sie leben sozusagen gern „auf des Messers Schneide“ (Richter et al. 1998).

In Bezug auf die „Selbstlenkungsfähigkeit“ und die dazugehörigen Merkmale „zweckdienlich“ und „selbstzufrieden“ hingegen hatten die weiblichen Patienten signifikant höhere Werte als die Männer. In der von Untersuchung von Weijers et al. (1999), die allerdings nur mit männlichen Patienten durchgeführt wurde, was den direkten Vergleich erschwert, erreichten die Alkoholabhängigen im Bereich der „Selbstlenkungsfähigkeit“ geringere Werte als die Kontrollpersonen. Diese niedrigen Werte auf dieser Subskala sind am ehesten durch Hoffnungs- und Hilflosigkeit sowie einen Mangel an effektiven Strategien bei der Bewältigung von Problemen zu erklären; wir folgen darin der Interpretation einschlägiger Studien (Wiesbeck, Weijers 1998).

Ob die Werte bezüglich dieser TCI-Charakterebene tatsächlich bei Frauen höher sind als bei Männern, müsste noch in weiterführenden Studien mit mehr Probanden unter Einbezug von beiden Geschlechtern untersucht werden.

1.7.3 NEO-FFI

In unserer Studie erreichten die Frauen für sämtliche Merkmale des NEO-FFI-Fragebogens höhere Werte; ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich aber

lediglich für „Offenheit für Erfahrung“. In der von Ostendorf und Borkenau (1993) mit 2.112 gesunden Probanden durchgeführten Studie zu den Merkmalen des NEO-FFI, waren die Mittelwertsunterschiede zwischen Männern und Frauen für „Neurotizismus“, „Extraversion“ und „Verträglichkeit“ statistisch signifikant, ebenfalls mit jeweils niedrigerer Ausprägung bei den Männern. Egan (2000) fand für die Skalen „Extraversion“, „Neurotizismus“, „Verträglichkeit“ und auch – wie wir – für „Offenheit für Erfahrung“ signifikante Unterschiede mit ebenfalls niedrigerer Ausprägung bei den Männern.

Die Studie von Bottlender (2003) , die allerdings mit alkoholabhängigen Patienten ohne Berücksichtigung des Geschlechts durchgeführt wurde, untersuchte die Auswirkung verschiedener Persönlichkeitsdimensionen anhand des NEO-FFI auf das Ergebnis der ambulanten Behandlung bei den 74 alkoholabhängigen Patienten. Die Probanden wurden zu Beginn und Ende der Behandlung sowie zwischen 6 und 12 Monaten nach deren Abschluss untersucht. Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach der Behandlung einen Rückfall erlitten, hatten signifikant höhere Werte bei dem Merkmal "Neurotizismus" und niedrigere Werte bei dem Merkmal "Gewissenhaftigkeit" als Abstinenzler.

Die Ergebnisse unserer Studie sind mit den Ergebnissen der oben genannten Studien kompatibel; da, wo Abweichungen zu verzeichnen sind, könnten diese auf die relativ kleine Fallzahl zurückzuführen sein oder auf die Tatsache, dass die Studie von Ostendorf und Borkenau nicht mit alkoholkranken Patienten durchgeführt wurde.

1.7.4 KAZ-35

Anhand des *Kurzfragebogens zur Abstinenzsicherheit* wurde in unserer Studie die Widerstehenssicherheit Alkoholabhängiger in den vier verschiedenen Bereichen gemessen. Die größten Skalenwerte ergaben sich in der Skala „angenehme Gefühle“ mit einem Durchschnittswert von 87 ($\pm 17,1$), d. h. die Patienten zeigen die kleinste Rückfallgefährdung, wenn sie von angenehmen Gefühlen umgeben sind. Mit einem Durchschnittswert von 80,6 ($\pm 22,8$) gaben die Patienten den Bereich „sozialer Druck“

an. Dagegen fiel die Widerstehenszuversicht in den Skalen „unangenehme Gefühle“ und „Austesten der eigenen Kontrollmöglichkeiten“ am niedrigsten aus, d.h die Patienten haben sich in diesen Bereichen am meisten gefährdet gefühlt wieder rückfällig zu sein.

1.7.5 BFPE

Unter den Bindungsstilen fanden wir in unseren Daten den Bindungsstil „vermeidend-verschlossen“ mit 39,7 % am häufigsten. Der „ambivalent-anklammernde“ Bindungsstil war mit 31% vertreten. Danach folgten die Bindungsstile „ambivalent-verschlossen“ mit 13,8% und „sicher“ mit 10,3%. Am seltensten wurde der „vermeidend- kooperative“ Bindungsstil mit 5,2% angegeben.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit der vom Höger und Buschkämpfer (2002) durchgeführten Studie mit einer Stichprobe von 402 Personen. Dort fand sich ebenfalls am häufigsten der „vermeidend-verschlossene“ und am zweithäufigsten der „ambivalent-anklammernde“ Bindungsstil.

Ridinger et al. (2009) untersuchten den Einfluss unsicherer Bindungsstile auf Alkoholabhängigkeit anhand einer Stichprobe von 517 Alkoholabhängigen, wobei sie die sicheren und vermeidend-kooperativen Bindungsstile zu den sicheren und die übrigen zu unsicheren Bindungsstilen zusammenfassten. Insgesamt wiesen 79,3% ihrer Probanden – und damit etwa doppelt so häufig wie die Allgemeinbevölkerung – Zeichen unsicherer Bindungsstrategien auf, wobei dies bei den Männern überwog. In der Studie fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen unsicheren Bindungsstilen und klinischen Merkmalen einer Alkoholabhängigkeit wie Entzugssymptome, Konsum trotz Schaden und sozialer Rückzug und zwar unabhängig vom Vorliegen eines komorbiden ADHS, das in der Studie berücksichtigt wurde. Diese Arbeit liefert damit klare Hinweise darauf, dass unsichere Bindungsstile den Verlauf der Alkoholabhängigkeit ungünstig beeinflussen.

2 Genetik

2.1 Allelverteilung

Die Häufigkeit des -141 C Ins-Allels betrug in unserer Studie 88,4% und des -141 C Del-Allels 11,7%. Ähnliche Ergebnisse erzielten Gelernter et al. (1998), die die Häufigkeitsverteilung des 141C Ins/Del-Polymorphismus in drei Gruppen unterschiedlicher Abstammung untersuchte. Hier fand sich wie in der vorliegenden Studie eine Häufigkeit des Ins-Allels von 88,9% im europäisch-amerikanischen Kollektiv. Bei afrikanischen Amerikanern lag dagegen die Häufigkeit des Ins-Allels bei nur 60,7% und in der japanischen Patientengruppe bei 79,2%.

Chen et al. (2001) untersuchten den Zusammenhang zwischen Alkoholabhängigkeit und dem 141C Ins/Del-Polymorphismus bei 203 Patienten und 213 Kontrollpersonen in Taiwan. Sie wurden in vier Ureinwohner-Gruppen und eine Gruppe der Han-Chinesen unterteilt. Des Weiteren erfolgte eine Subgruppierung der Alkoholiker nach dem Auftreten verschiedener Komplikationen. Die Häufigkeit für das Ins-Allel bei alkoholkranken Patienten lag bei 91% bis 97%, in der Gruppe der Alkoholiker mit Komplikationen bei 84% bis 100% sowie in der Kontrollgruppe bei 84% bis 100%. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In der von Parsian et al. (2000) durchgeführten Studie, die die Häufigkeit des - 141C Ins/Del-Polymorphismus bei 173 Alkoholikern und 88 Kontrollpersonen untersuchte, lag die Häufigkeit des Ins-Allels in der Patientengruppe ohne Komplikationen bei 92%, in der Gruppe der Alkoholiker mit Komplikationen bei 93% und bei gesunden Kontrollpersonen bei 91%. Auch hier fanden sich keine Signifikanzen.

In einer von Luo et al. (2005) durchgeführten Studie mit 200 alkoholabhängigen mexikanischen Amerikanern und 251 Kontrollpersonen betrug die Häufigkeit des -141 C-Ins-Allels 88% bei den alkoholabhängigen Patienten und 83,5% in der Kontrollgruppe. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Yu und Won (2009) untersuchten 365 Alkoholiker und 338 Kontrollpersonen in einer Population mexikanischer Amerikaner auf Wechselwirkungen von u.a. DRD2-Genen mit

Umweltfaktoren im Zusammenhang mit Alkoholismus. Die Häufigkeit des -141C-Ins-Allels betrug 63% vs. 58,6% in der Kontrollgruppe, danach folgte das Ins/Del-Allel mit 33,7 vs. 35,5% und das Del-Allel, das sich bei 2,5% der Alkoholiker und bei 3,3% der Kontrollgruppe fand.

Ein Vergleich der oben genannten Studien mit den Ergebnissen unserer Studie ist wegen des unterschiedlichen Aufbaus nicht möglich, da wir nur alkoholabhängige Patienten ohne Kontrollgruppe untersuchten. Im Prinzip liegt die Allelverteilung jedoch im in der Literatur berichteten Rahmen, so dass hier auch keine Unterschiede im Vergleich zu Kontrollprobanden zu erwarten gewesen wären.

Wir haben uns daher aus methodischen Gründen bei der Auswertung auf den Vergleich unterschiedlicher Phänotypen der Alkoholabhängigen konzentriert.

2.2 Trinkmenge

Die Auswertung der Trinkmenge zeigte, dass das Del-Allel signifikant häufiger bei Patienten mit einer höheren Menge an durchschnittlich täglich getrunkenem Alkohol sowie höherer „Rekordmenge“ vorlag. Dass in unserer Studie die Patienten mit Del-Allel höhere Menge des durchschnittlich täglich getrunkenen Alkohols sowie größere „Rekordmengen“ im Vergleich zu den Ins-Allel-Trägern angaben, kann daran liegen, dass die Del-Allel-Träger keine Entzugssymptome hatten; es scheint zumindest plausibel, dass diese aufgrund einer verminderten körperlichen Sensitivität mehr Alkohol zusichnehmen und vertragen, weil sie akut nur wenige Auswirkungen des Alkohols verspüren, die potentiell „abschreckend“ wirken könnten. Da bei ihnen der Konsum alkoholischer Getränke offensichtlich kaum unangenehme Wirkungen hervorruft, fehlt ihnen quasi ein natürliches Warnsignal, das vor den existentiellen Gefahren eines exzessiven Alkoholkonsums schützen könnte. Del-Allel-Träger könnten folglich aufgrund eben dieser verminderten Sensitivität besonders gefährdet sein.

2.3 Testverfahren

2.3.1 NEO-FFI

Im Neo-FFI-Fragebogen zeigte sich für die Persönlichkeitsdimension „Gewissenhaftigkeit“ ein signifikanter Unterschied, wobei die Ins-Allel-Träger höhere Werte gegenüber den Del-Allel-Trägern erreichten und somit eher die Persönlichkeitszüge „ordentlich“, „zuverlässig“, „ehrgeizig“, „pünktlich“ und „diszipliniert“ aufwiesen.

Hibino et al. (2006) untersuchten in ihrer Studie die DRD2-, DRD3- und Tyrosin Hydroxylase- (TH-) Gene im Zusammenhang mit Persönlichkeitsmerkmalen in der japanischen Bevölkerung anhand der NEO-Pi-R und des STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*)-Fragebogens. Hier zeigten sich höhere Werte für „Gewissenhaftigkeit“ bei den Ins-Allel-Trägern, wobei der Unterschied allerdings nicht signifikant war. Die Autoren konnten damit keine Beweise für die Assoziation zwischen dem DRD2-141 C Ins/Del-Polymorphismus und Persönlichkeitsmerkmalen bereitstellen.

Eine von Jönsson et al. (2003) durchgeführte Studie, die anhand verschiedener Persönlichkeitsfragebogen (*Karolinska Scales of personality*, KSP; *Swedish Universities Scales of Personality*, SSP, *Health-relevant Five-factor Personality Inventory* und TCI) die Persönlichkeitsstörung im Zusammenhang mit dem DRD2 Ins/Del-Polymorphismus untersuchte, zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen DRD2 -141C Ins/Del und der Persönlichkeitsstörung „Ablösung“ (KSP) mit höheren Werten bei den Del-Allel-Trägern. Diese Ergebnisse bestätigen also die Hypothese, dass die Beteiligung des Dopamin D2-Gens bei bestimmten Persönlichkeitscharakterzügen eine Rolle spielt.

Ein direkter Vergleich der Arbeiten untereinander und mit unserer Studie ist allerdings nur bedingt möglich, da sich die Studien methodisch von der vorliegenden unterscheiden, indem sie z.B. mit verschiedenen Persönlichkeitsfragebogen arbeiteten oder nicht mit alkoholabhängigen Probanden durchgeführt wurden.

2.3.2 SKID-II

Im SKID II zeigte sich im Vergleich der Allele bezüglich der histrionischen Persönlichkeitsstörung ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten bei den Ins-Allel-Trägern, die u.a. durch theatralisches Auftreten, übertriebenen Ausdruck von Gefühlen, ständige Suche nach aufregenden Erlebnissen gekennzeichnet sind (71% vs. 28,6%). Da es hierzu bislang keine Befunde in der einschlägigen Literatur gibt, ergibt unsere Studie in dieser Hinsicht innovative Erkenntnisse.

2.3.3 BFPE

Im BFPE-Fragebogen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied, wobei die Ins-Allel-Träger häufiger einem ambivalent-verschlossenen Bindungsmuster zugeordnet wurden. Auch hierzu gibt es bisher noch keine entsprechenden Befunde in der Literatur.

3 Cloninger

3.1 Cloningers diagnostische Kriterien für Alkoholabhängigkeit

In der vorliegenden Studie zeigten sich bei Entwicklung der Alkoholabhängigkeit die auf der Basis der Cloninger-Typologie zu erwartenden Unterschiede zwischen den beiden Typen – sie waren sogar hochsignifikant. Typ I-Alkoholiker hatten beim ersten Rausch, beim ersten Kontrollverlust, zu Beginn der Toleranzentwicklung, beim erstmaligem Auftreten der Entzugssymptome sowie zu Beginn der ersten stationären Behandlung ein höheres Lebensalter im Vergleich zu den Typ II-Alkoholikern.

Beim Beginn des Alkoholkonsums waren die Typ I-Alkoholiker ebenfalls älter, hier zeigte sich jedoch wahrscheinlich aufgrund der kleinen Fallzahl lediglich ein Trend zur Signifikanz.

Unsere Ergebnisse stimmen mit der Beobachtung Cloningers überein, dass Typ I-Alkoholiker zu Beginn der Alkoholproblematik älter sind und zu Kontrollverlust neigen. Dagegen sind die Typ II-Alkoholiker zu Beginn der Alkoholabhängigkeit relativ jung und zeigen seltener Kontrollverlust. Sie sind durch eine hohe genetische Disposition zur

Abhängigkeit, sowie durch Impulsivität, Aggressivität und antisoziale Persönlichkeitszüge gekennzeichnet.

Im Patientenfragebogen gaben die Typ II-Alkoholiker statistisch signifikant häufiger als die Typ I-Alkoholiker an, arbeitslos zu sein. Möglicherweise ist dies auf den frühen Beginn des Alkoholproblems zurückzuführen, da im jüngeren Lebensalter die berufliche Grundlage durch Ausbildung und Arbeitsplatzsuche gelegt wird.

Des Weiteren gaben die Typ II-Alkoholiker statistisch signifikant häufiger an, über Suizid nachgedacht zu haben. Dies kann als Indiz dafür gewertet werden, dass Typ II-Alkoholiker eher zu Persönlichkeitsstörungen neigen. Eine von Driessen (1998) durchgeführte Studie, die die Persönlichkeitsstruktur von Alkoholkranken mit einer suizidalen Vorgeschichte untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass von 250 befragten Alkoholkranken 29,3% bereits mindestens einen Suizidversuch unternommen haben. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass Alkoholabhängige eine erhöhte Neigung zu Suizidversuchen zeigen. Zu diesem Ergebnis kam auch die *National Comorbidity Survey*-Studie (NCS; Kessler et al. 1994), die das Risiko eines Suizidversuchs bei Alkoholabhängigen untersuchte. Hier war das Risiko eines Suizidversuchs 17,6-fach erhöht.

In unserer Studie war der Unterschied der Allelverteilung bei Typ1- und Typ2-Alkoholikern nicht signifikant. Damit bestätigen unsere Befunde die Studie von Johann et al. (2005) mit 1126 deutschen Patienten, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Typ-1 und Typ-2-Alkoholkranken nachweisen konnte.

3.2 Cloningers Typologie im Spiegel der Testverfahren

3.2.1 SKID-II

Die Ergebnisse des SKID II-Fragebogens zeigten bei den Typ II-Alkoholkranken signifikant häufiger zwanghafte, schizotypische, antisoziale sowie Borderline-Persönlichkeitsstörungen im Vergleich zu Typ I-Alkoholikern. Diese Ergebnisse korrelieren mit Cloningers Beschreibung, dass Typ II-Alkoholiker häufiger zu

antisozialem Verhalten neigen. Auch Driessen et al. (1998) fanden eine erhebliche Häufung von Persönlichkeitsstörungen bei Typ II-Alkoholikern.

3.2.2 KAZ-35

Die Ergebnisse des KAZ-35-Fragebogens zeigten statistisch signifikante Unterschiede in der Zuversicht der Typ-I- vs Typ-II-Alkoholiker, ohne Alkohol auszukommen – und zwar in Situationen, die abstinenzgefährdend sind, also z.B. „unangenehme Gefühle“ sowie „sozialer Druck“. Das stimmt mit der Darstellung Cloningers überein, nach der Typ-I-Alkoholiker im Vergleich zu Typ-II-Alkoholikern relativ selten spontanes Verlangen zeigen, was auch in den Situationen, die Abstinenz auf die Probe stellen, bestätigt wird.

3.2.3 WURS

Im WURS-Fragebogen hatten die Typ-II-Alkoholiker signifikant häufiger eine ADHS und somit mehr Punkte im WURS-Fragebogen als die Typ-I-Alkoholiker. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen damit die Befunde von Johann et al. (2003), die für Typ-II-Alkoholiker ebenfalls statistisch signifikant häufiger eine ADHS im Vergleich zu den Typ-I-Alkoholkranken fanden.

4 Zusammenfassung

Unsere Studie untersuchte die Assoziation bestimmter Merkmale alkoholabhängiger Patienten, die sich in der stationären Behandlung der Universität Regensburg befanden. Dabei konzentrierten wir uns auf drei Subgruppen, nämlich Geschlecht, Allelverteilung bezüglich des 141C Ins/Del-Polymorphismus im DRD2-Gen sowie zwei Gruppen von Alkoholikern, die nach Cloninger in Typ-1 und Typ-2 klassifiziert wurden.

Das 141C-Del-Allel des DRD2-Gens scheint vor der Entwicklung einer schweren Entzugssymptomatik zu schützen, obwohl diese Patienten signifikant höhere Mengen Alkohol trinken. Ob dieser Befund eventuell sogar nachteilig für die Prognose ist, müssen prospektive Studien mit Berücksichtigung des Verlaufes klären.

In unserer Arbeit sind deutliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern zu erkennen, und zwar sowohl bezüglich der Entwicklung der Alkoholsucht als auch bezüglich der konsumierten Trinkmenge.

So waren Frauen signifikant älter beim Auftreten des ersten Rausches, beim ersten Kontrollverlust, bei der Entwicklung der Toleranz sowie beim Auftreten der ersten Entzugssymptome im Vergleich zu Männern. Männer zeigen höhere Trinkmengen im Vergleich zu Frauen..

Vor dem Hintergrund einer steigenden Anzahl alkoholkranker Frauen in der Gesellschaft und in den Therapieeinrichtungen scheint demnach zukünftig eine geschlechtsspezifische Therapie vielversprechend, die spezifische Aspekte der Alkoholkrankheit bei weiblichen Patienten berücksichtigt.

Unsere Daten zeigen darüber hinaus, dass die von Cloninger unterschiedenen Typ-1- und Typ-2-Alkoholiker für die Ereignisse in der Entwicklung der Alkoholabhängigkeit deutliche Altersunterschiede aufweisen. So ist das Alter bei Beginn des Rauschgiftkonsums und bei Beginn von Kontrollverlust zwischen den beiden Typen signifikant verschieden; Typ-2-Alkoholiker waren in unseren Daten deutlich jünger. Darüberhinaus zeigen Typ-2-Alkoholiker statistisch signifikant häufiger eine Toleranzentwicklung sowie negative soziale Folgen.

Die vorliegende Studie liefert neue Erkenntnisse zur Relevanz der für die Alkoholerkrankung wichtigen Dimensionen der Genetik, des Geschlechts und der Cloninger-Typologie. In allen drei Dimensionen konnten Zusammenhänge identifiziert werden, die die Relevanz jeder einzelnen dieser Dimensionen belegt. Damit konnten weitere Bausteine auf dem Weg zu dem übergeordneten Ziel eines Gesamtmodells geliefert werden, das der Komplexität dieser Zusammenhänge gerecht wird und ein vollständigeres Bild der Alkoholabhängigkeit in Aussicht stellt.

E Literatur

- Ainworth MDS, Bell SM, Stayton DJ (1974) Infant- mother attachment and social development: „socialisation“as a product of reciprocal responsiveness to signals. In: Richards MPM (Hrsg) The integration of a child into a social world.Cambridge Univers Press, London
- Allport GW, Odbert HS (1936) Trait names:A psycho-lexical study.Psychological Monographs 47 (Whole No.211)
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV).Washington DC, American Psychiatric Association
- Arnau MM (2010) Differential features of female alcoholism. Adicciones. 22(4):339-52
- Bach O, Geyer M, Scholz M (Hrsg)(2000) : Lehrbuch der Psych-Fächer. Heidelberg, J.A. Barth
- Bauer Hasenöhl, G. (2000) Therapieerfolg Alkoholabhängiger nach qualifizierter und konventioneller Entgiftung. Sucht 46:250-259
- Becker P, Quinten C (2003), Persönlichkeitstypen und Persönlichkeitsstörungen bei stationär behandelten Alkoholabhängigen. Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie 32(2):104-116
- Beckmann, LJ (1984) Treatment needs of women alcoholics. Alcoholism Treatment Quarterly,1,1001-114
- Borkenau P, Ostendorf F (1993) NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae. Handanweisung.Hogrefe,Verlag für Psychologie, Göttingen Bern Toronto Seattle.
- Borkenau P, Ostendorf F, (1993) Das NEO -Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae: Göttingen, Hogrefe.
- Bottlender M, Soyka M(2005) Impact of different personality dimensions (NEO five – Factor Inventory) on the outcome of alcohol-dependent patients 6 and 12 months after treatment. Psych Research 136 61-67
- Bowlby J (1975) Bindung. Fischer, Frankfurt am Main
- Buchholz KK,Hesselbrock VM, Heath HC,Kramer JR, Schuckit MA (2000) A latent class analysis of antisocial personality disorder symptom data from a multi- centre family study of alcoholism. Addiction 95: 553-67
- Cattell RB (1943) The description of personality: Basic traits resolved into clusters. J Abnormal Soc Psychol 38:426-506
- Chen, W.J., C. H. Chen, J.Huang, Y.P.Hsu, S.V. Seow, C.C. Chen and A.T Cheng (2001) “Genetic polymorphism of the promoter region of dopamine D2receptor and dopamine transporter genes and alcoholism among four aboriginal groups and Han Chinese in Taiwan. Psychiatr. Genet 11(4) 187-95

- Cloninger C.R, Bohmann M, Sigvardsson S (1981) "Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men". Arch Gen Psychiatry 38(8) 861-868
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD (1994) the temperament and character Inventory (TCI): a guide to its development and use. Washington University Press, St. Louis
- Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohman M (1988) Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. Alcohol Clin Exp Res 12(4): 494-505
- Cotto JH, Davis E, Dowling GJ, Elcano JC, Staton AB, Weiss SR (2010) Gender effects on drug use, abuse, and dependence: a special analysis of results from the National Survey on Drug Use and Health. Gend Med. 7(5):402-13
- Cotton, N.S 1979 The familial incidence of alcoholism. Journal of Studies on Alcohol 40: 89-116
- Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS), Jahrbuch Sucht 2006
- Diehl A, Croissant B, Batra A, Mundle G, Nakovics H, Mann K (2007) Alcoholism in women: is it different in onset and outcome compared to men? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 257(6):344-51
- Driessen M, Veltrup C, Weber J, John U, Wetterling T, Dilling H (1998) Psychiatric comorbidity, suicidal behaviour and suicidal ideation in alcoholics seeking treatment. Addiction 93(6) :889-894.
- Driessen M, Veltrup C, Weber J, John U, Wetterling T, Dilling H (1998) Axis-I and Axis II comorbidity in alcohol dependence and the two types of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 22:77-86
- Du Y, Wan YJ (2009) The interaction of reward genes with environmental factors in contribution to alcoholism in Mexican Americans. Alcohol Clin Exp Res. 33(12):2103-12
- Echeburúa E, De Medina RB, Aizpiri J (2007) Comorbidity of alcohol dependence and personality disorders: a comparative study. Alcohol Alcohol. 42(6):618-22
- Egan V (2000) The NEO-FFI: emerging British norms and an item-level analysis suggest N, A and C are more reliable than O and E, Personality and Individual Differences 29: 907-920
- Feuerlein W, Dittmar F, Soyka M (1999) Wenn Alkohol zum Problem wird. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Feuerlein W, Ringer Ch, Küfner H, Antons K (1977) Diagnose des Alkoholismus. Der Münchener Alkoholismustest (MALT) Münch med Wochenschr 119(40): 1275-1282
- Fleischmann H, Wodarz N (1999) Chronisch mehrfachbeeinträchtigte Alkoholabhängige: Anwendbarkeit und psychometrische Aspekte eines Vorschlages zur operationalisierten Diagnostik. Sucht 45(1):34-44
- Frezza M, DiPadoca C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS (1990) High blood

- alcohol levels in women. *N Engl J Med* 322:95-9
- Gelernter, J., H. Kranzler, J.F. Cubells, H. Ichinose and T. Nagatsu (1998) DRD2 allele frequencies and linkage disequilibria, including the -141 C Ins/Del promoter polymorphism in European-American, African-American and Japanese subjects. *Genomics* 51(1) 21-26
- Goodwin D.W., Schulsinger F, Hermansen L, Guze S.B. and Winokur G (1973) Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry* 28(2): 238-432
- Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Pickering RP (2004) Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 65(7):948-958
- Greenfield S.F. (2002) Women and alcohol use Disorders. *Harvard Rev Psychiatry*, 10, S.76-85
- Groß J, Blocher D, Trott G-E, Rösler M (1999) Erfassung des hyperkinetischen syndromes bei Erwachsenen. *Nervenarzt* 74: 20-25
- Groß J, D. Blocker, G.-E. Trott and M. Rösler (1999) Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Nervenarzt* 70:20-25 Springer Verlag 1999.
- Guardia J, Catafau AM, Batlle F, Martín JC, Segura L, Gonzalvo B, Prat G, Carrió I, Casas M (2000) Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I] iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry*. 157(1):127-9
- Guzé BH, Baxter LR Jr (1986) The serotonin syndrome: case responsive to propranolol. *J Clin Psychopharmacol.* ;6(2):119-20
- Hartung J, Elpelt B, Klösener K-H (1999) Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. R. Oldenbourg Verlag, München, Wien
- Heinz A, Lichtenberg-Kraag B, Baum SS, Graf K, Kruger F, Dettling M, Rommelspacher H (1995) Evidence for prolonged recovery of dopaminergic transmission after detoxification in alcoholics with poor treatment outcome. *J Neural Transm Gen Sect.* 102(2):149-57
- Hibino H, Tochigi M, Otowa T, Kato N, Sasaki T (2006) No association of DRD2, DRD3, and tyrosine hydroxylase gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. *Behav Brain Funct.* 3;2:32
- Hintz T, Diehl A, Croissant B (2004) Psychische Komorbidität bei alkoholbezogenen Störungen. *Psychoneuro-* 30(1): 42-48
- Howard OM, Kivlahan D, Walker D (1997) Cloninger's tridimensional theory of personality and psychopathology : application to substance and use disorders. *J Stud Alcohol* 58:48-66
- Höger D (1999) Der Bielefelder Fragebogen zur Klientenerwartung (BFKE). Ein

- Verfahren zur Erfassung von Bindungsstilen bei Psychotherapiepatienten. Psychotherapeut 44: 159-166
- Höger D, Buschkämper S (2002) Der Bielefelder Fragebogen zu Partnerschaftserwartungen (BFPE). Ein alternativer Vorschlag zur Operationalisierung von Bindungsmustern mittels Fragebögen. Z Differ Diagn Psychol 23:83-98
- Ishiguro H, Arinami T, Saito T, Akazawa S, Enomoto M, Mitushio H, Fujishiro H, Tada K, Akimoto Y, Mifune H, Shioduka S, Hamaguchi H, Toru M, Shibuya H (1998) Association study between the -141C Ins/Del and TaqI A polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 22(4):845-8
- Jellinek EM (1960) The disease concept of alcoholism, New Brunswick: NJ: Hillhouse Press
- Johann M, Bobbe G, Putzhammer A, Wodarz N, (2003) Comorbidity of alcohol dependence with attention- deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (Serotonin Transporter and 5- Hydroxytryptamine-2c receptor). Alcohol Clin Exp Res 27(10): 1527-1534
- Johann M, Putzhammer A, Eichhammer P, Wodarz N, (2005) Association of the -141 C Del Variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics. Am J Med Genet B 132 B: 46-49
- Johann M, Putzhammer A, Eichhammer P, Wodarz N, (2005) Association of the -141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 5;132B(1):46-9
- Jönsson EG, Cichon S, Gustavsson JP, Grünhage F, Forslund K, Mattila-Evenden M, Rylander G, Asberg M, Farde L, Propping P, Nöthen MM (2003) Association between a promoter dopamine D2 receptor gene variant and the personality trait detachment. Biol Psych 53:577-584
- Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC (1999) Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. Mol Psychiatry. 4(3):290-6
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Result from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 51:8-19
- Kirsher L.A. 1978 Effects of gender on psychotherapy. Comprehensive Psychiatry 19: 78-82
- Klages L (1926) Die Grundlagen der Charakterkunde. Leipzig :Barth
- Körkel J, Schindler C (i.Mskr) (1996) Der „Kurzfragebogen zur

Abstinenzzuversicht“(KAZ-35): Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationshinweise.

- Lehrl S, Triebig G, Fischer B (1995) Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand* 91: 335-345
- Luo, H.R., Z. F. Hou, J. Wu, Y.P: Zhang and Y.J.Wen (2205) “Evolution of the DRD2 gene haplotype and its association with alcoholism in Mexican Americans. *Alcohol* 36 (2) 117-25
- Mann K, Ackermann K, Croissant B, Mundle G, Nakovics H, Diehl A (2005) Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence:are woman more vulnerable? *Alcohol Clin Exp Res* 29 (5): 896-901
- Markianos M, Lykouras L, Moussas G, Hatzimanolis J (2001) Changes in dopamine receptor responsivity during alcohol detoxification may predict relapse. *Drug Alcohol Depend.* 1;64(3):363-5
- Mellos E, Liappas I, Paparrigopoulos T (2010) Comorbidity of personality disorders with alcohol abuse. *In Vivo.* :24(5):761-9.89
- Merfert-Diete Ch” Zahlen und Fakten in Kürze”) (2007) S 7-22 Deutsche Hauptstelle für Suchfragen e.V. (Hrsg) Jahrbuch Sucht 2007. Neuland,Geesthacht
- Merikangas K.R. (1990) “The genetic epidemiology of alcoholism.” *Psycholog Medizin* 20(1):11-22
- Missale C, Nash S.R, Robinson S.W, JaberM, Caron M.G(1998) dopamine receptors from structure to function. *Physiol Rev* 78(1) 189-225
- Murphy ,S.A.,Connelly, C.D.,Evens,Cet al. (2000).Roles, lifestyles,and well-being as predictors of alkohol consumption among young and midlife women.*Health Care Women Int*,21,(8),S.677-699
- Noble EP (1996) Alcoholism and the dopaminergic system: a review. *Addict Biol.* 1(4):333-48
- Parsian A, Cloninger CR, Zhang ZH (2000) Functional variant in the DRD2 receptor promoter region and subtypes of alcoholism. *Am J Med Genet.* 12;96(3):407-11
- Parsian, A., C. R. Cloninger and Z.H. Zhang (2000) “Functional variant in the DRD2 receptor promoter region and subtypes of alcoholism. *Am J Med genet* 96 (3): 407-11
- Phillips TJ, Brown KJ, Burkhart-Kasch S, Wenger CD, Kelly MA, Rubinstein M, Grandy DK, Low MJ (1998) Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci.* 1(7):610-5
- Piazza ,N.,Vrbka, J.L.,Yeager.R.D(1989) Telescoping of alcoholism in women alcoholics.*The international Journal of the Addictions*,24(1),S.19-28,581-590
- Pickens R.W, Svikis D.S, McGue A, Lykken D.T, Jesten L.L& Clayton P.J, Heterogenity in the inheritance of alcoholism. A study of male and female twins. *Ach Gen Psychiatry* 48:19-28

- Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS (1999) Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of U.S. twins. *Alcohol Clin Exp Res* 23(7): 1136-44
- Psychosomatik, Psychiatrie und Kinder- und Jugendpsychiatrie und-psychotherapie. Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg
Abhängigkeitserkrankungen, Alkoholabhängigkeit 117-118
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Zocke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264: 2551-8
- Reker, Th. Eikermann (1997) Wohnungslosigkeit, psychische Erkrankungen und psychiatrischer Versorgungsbedarf. *Dtsch. Arztebl* 1997: 94:A 1439-1441
- Richter J, Eisemann M, Richter G (2000) Die deutschsprachige Version des Temperament- und Charakterinventars (TCI). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 29: 117-126
- Richter J, Eisemann M, Richter G, Cloninger CR (1999) Das Temperament- und Charakter-Inventar (TCI)- Ein Leitfaden über seine Entwicklung und Anwendung. Manual. Frankfurt/ Main, Swets Test Services
- Richter J, Bollow K, Eisemann M, Richter G, Cloninger CR (1998) Das Temperament – und Charakter-Inventar (TCI). Leitfaden zur Entwicklung und Anwendung. Hogrefe, Göttingen
- Ridinger M, Koenig S, Lange K, Wodarz N (2009) Bindungsstile und Alkoholabhängigkeit: Einfluss unsicherer Bindungsstile auf Phänotypen der Alkoholabhängigkeit unter Berücksichtigung eines ADHS. *Nervenarzt* 80(7):827-32
- Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Pelka-Wysiecka J, Mak M, Samochowiec A, Bienkowski P (2008) Genetics of Lesch's typology of alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 15;32(2):423-7.
- Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG (1995) Dopamine D1, D2 and D3 receptor genes in alcohol dependence. *Psychiatr Genet*. Winter;5(4):171-6
- Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M (1996) Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, Hogrefe, Göttingen
- Schneider U et al. (2001) Comorbid anxiety and affective disorder in alcohol-dependent patients seeking treatment: the first Multicentre Study in Germany. *Alcohol* 36:219-23
- Schott, H (2001) Das Alkoholproblem in der Medizingeschichte. (Serie Alkoholismus): Dt. Ärzteblatt 98 A 1958-1962.
- Schuckit, M.A., Daepfen, J.B., Tipp, J.E., Hesselbrock, M & Bucholz, K.K (1998): The clinical course of alcohol-related problems in alcohol dependent and nonalcohol dependent drinking women and men. *Journal of studies in alcoholism* 59,(5)S.581-

590

- Schuckit M, Morrissey J (1979) Drug abuse among alcoholic women. *Am J Psychiatry* 136:607-611
- Spitzer RL; Williams JBW, Gibbon M, First MB (1990 a) Structured Clinical Interview for DSM-III-R, Patient Edition (SCID-P, Version 1,0). Washington D.C.: American Psychiatric Press
- Spitzer RL; Williams JBW, Gibbon M, First MB (1990 b) Structured Clinical Interview for DSM-III-R, Personality Disorders (SCID-II, Version 1,0). Washington D.C.: American Psychiatric Press
- Stahlberg D, Osnabrügge G, Frey D (1985) Die Theorie des Selbstwertschutzes und der Selbstwerterhöhung. In Frey D, Irle M (Hrsg.) Theorien der Sozialpsychologie. Band 3. Huber, Bern, S.79-124
- Thomason H (2000) Alcohol elimination: Faster in women? *Alcohol Clin Exp Res* 24:419-420
- Veltrup C (1994) Erfassung des „Craving“ bei Alkoholabhängigen mit Hilfe eines neuen Fragebogens (Lübecker Craving-Risiko-Rückfall-Fragebogen) *Wien Klin Wochenschr* 106(3):75-79
- Verheul R, van den Brink W, Hartgers C (1995) Prevalence of personality disorders among alcoholics and drug addicts: An overview. *European addiction Research* 1: 166-177
- Vogelgesang M (2007), Teufelskreis der Hilflosigkeit. *Deutsches Ärzteblatt* 104(41):A2782-6
- Walter H, Ramskogler K, Semler B, Lesch OM, Platz W (2001) Dopamine and alcohol relapse: D1 and D2 antagonists increase relapse rates in animal studies and in clinical trials. *J Biomed Sci.* 8(1):83-8. Review.
- Ward MF, Wender PH, Reimherr FW (1993) The Wender Utah Rating Scale: An Aid in the retrospective, Diagnosis of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 150(6): 885- 890
- Weijers H.-G., Wiesbeck G.A., Böning J. (1999) Temperament –und Charakter Merkmale sowie- Merkmalmuster bei alkoholkranken Männern und Kontrollen. *Nervenarzt* 70:998-1008
- Wiesbeck GA, Dürsteler-MacFarland KM, Wurst FM, Walter M, Petitjean S, Müller S, Wodarz N, Böning J (2006) No association of dopamine receptor sensitivity in vivo with genetic predisposition for alcoholism and DRD2/DRD3 gene polymorphisms in alcohol dependence. *Addict Biol.* 11(1):72-5.
- Wiesbeck GA, Weijers H-G (1998) Alkoholabhängigkeit, zerebrale Auswirkungen, Stressbewältigung. In: Kluthe R. Kasper H (Hrsg.) *Alkoholische Getränke und Ernährungsmedizin*. Thieme, Stuttgart New York, S 124-130.
- Wiesbeck GA, Weijers H-G, Gross JP (2000) Craving for alcohol and dopamine receptor

- sensitivity in alcohol-dependent men and control subjects. *J Neural Transm.* 107(6):691-9.
- Wiesbeck GA, Weijers HG, Wodarz N, Herrmann MJ, Johann M, Keller HK, Michel TM, Böning J (2003) Dopamine D2 (DAD2) and dopamine D3 (DAD3) receptor gene polymorphisms and treatment outcome in alcohol dependence. *J Neural Transm.* 110(7):813-20.
- Winokur G, Reich T, Rimmer J, Pitts FN Jr (1970) Alcoholism. 3. Diagnosis and familial psychiatric illness in 259 alcoholic probands. *Arch Gen Psychiatry* 23(2): 104-11.
- Wittchen H-U, Pfister H (Hrsg) (1997) Instruktionsmanual zur Durchführung von DIA-X Interviews. Swets & zeitlinger B.V., Swets Test Services, Frankfurt
- Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T (1997) SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV-Achse I und II. Handanweisung. Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern Toronto Seattle
- Wodarz N, Bobbe G, Eichhammer P, Weijers HG, Wiesbeck GA, Johann M (2003) The candidate gene approach in alcoholism: are there gender-specific differences? *Arch Womens Ment Health.*;6(4):225-30.
- Wodarz N, Bobbe G, Eichhammer P, Weijers HG, Wiesbeck GA, Johann M (2003) The candidate gene approach in alcoholism: Are there gender-specific differences? *Arch Women Ment Health* 6(4) :225-230
- World Health Organisation (1990) Composite International Diagnostic Interview, Genf. Deutsche Übersetzung: Wittchen H-U, Semler G (1991) Beltz Test, Weinheim

F ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit
AE	Elutionspuffer
AL	Lysepuffer
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
ASQ	<i>Anxiety-Screening Questionnaire</i>
AW	Waschpuffer
BFKE	Bielefelder Fragebogen zu Klientenerwartungen
BFPE	Bielefelder Fragebögen zu Partnerschaftserwartungen
Bp	Basenpaar
bzw.	beziehungsweise
CIDI	<i>Composite International Diagnostic Interview</i>
CMA	Chronisch mehrfach beeinträchtigte Alkoholabhängige
DIA-X	Diagnostisches Expertensystem für ICD-10 und DSM-IV
DANN	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DRD2	Dopamin D2-Rezeptor
F	einfaktorielle ANOVA-Statistik
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>
IQ	Intelligenzquotient
KAZ-35	Kurzfragebogen zur Abstinenzsicherheit
LCRR	Lübecker Craving-Risiko-Rückfall-Fragebogen
MALT	Münchener Alkoholismustest
MALT-F	Münchener Alkoholismustest-Fremdbeurteilung
MALT-S	Münchener Alkoholismustest-Selbstbeurteilung
Min	Minute
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatztest
N	Anzahl
NEO	Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
NEO-PI	NEO-Persönlichkeitsinventar
Nm	Nanometer
n.s.	nicht signifikant
p	Signifikanzniveau
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> , Polymerase Kettenreaktion
PMS	Screening-Fragebogen zur Beurteilung Prämenstrueller Syndrome
s	Sekunde
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SKID-II	Fragebogen des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
SSQ	Stamm-Screening Questionnaire
TCI-	Temperament- und Charakter-Inventar
TPQ	<i>Tridimensional Personality Questionnaire</i>
UV	ultraviolett
Vs.	<i>versus</i>

Abkürzungsverzeichnis

WHO	<i>World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation</i>
WURS	<i>Wender Utah Rating Scale</i>

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. R. Rupprecht danke ich für die Ermöglichung der Promotion an seinem Lehrstuhl.

Frau Dr. M. Ridinger danke ich für die umfangreiche Unterstützung und Hilfestellung zu Beginn meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Wodarz danke ich für die jahrelange unermüdliche Betreuung, vielfältige Anregungen, Geduld sowie seine Unterstützung der Arbeit in allen Phasen ihrer Entwicklung.

Projektschwester Frau G. Sommer danke ich für ihre sehr freundliche Hilfe bei der praktischen Durchführung meiner Arbeit.

Frau H. Hallof-Buestrich danke ich für die praktische Einweisung in die Technik der genetischen Analyse.

Für ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Stationen 17 b, 13 a und b des Bezirksklinikums Regensburg.

Vor allem danke ich allen Patienten, die sich während der Durchführung meiner Studie stationär am Bezirksklinikum Regensburg befanden und durch ihre Zustimmung die Studie überhaupt möglich gemacht haben.

Einen besonderen Dank möchte ich meinen Eltern, meinem Ehemann sowie meinen Söhnen, die mir immer zur Seite standen und mich jahrelang bei Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben, aussprechen.

CURRICULUM VITAE

Persönliche Angaben:

Name: Margarete Czaplinski
Geburtsdatum: 05.05.1974
Geburtsort: Zakopane/Polen
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

09/77-06/89 Volksschule in Zakopane
09/89-11/89 Gymnasium in Zakopane
11/89-07/90 Deutsch-Sprachkurs in Marktschellenberg
09/90-07/93 Gymnasium in Mellrichstadt
09/93-06/96 Goethe-Gymnasium in Regensburg, Abschluss Allgemeine Hochschulreife

Studium:

11/96-04/04 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
04/04 Ärztliche Prüfung, Approbation

Ärztliche Tätigkeiten:

05/05-0/205 Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus Mainburg, Abteilung Innere Medizin
03/06-09/07 Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus Burglengenfeld, Abteilung Innere Medizin
Seit 10/07 Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus in Zakopane, Abteilung Innere Medizin

Facharztausbildung:

25.10.10 Facharztprüfung Innere Medizin-Bayerische Landesärztekammer in München, Abschluss Fachärztin für Innere Medizin